

ZUM GEGENWÄRTIGEN STAND
DER KENNTNISSE DER
CREUTZFELDT-JAKOB-EKRANKUNG
UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
UNTYPISCHER KLINISCHER BEFUNDE

Peter Mussbach

Duss
München
1984

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. A. Schrader

ZUM GEGENWÄRTIGEN STAND DER KENNTNISSE
DER CREUTZFELDT-JAKOB-ERKRANKUNG
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
UNTYPISCHER KLINISCHER BEFUNDE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Peter Mussbach

aus

Ebenhausen

im Jahr 1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. A. Schrader

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.1984

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

2. ZUR METHODE

3. DAS KLINISCHE BILD DES KASUS

3.1. Die Anamnese des Falls

3.2. Die körperliche Untersuchung

3.3. Klinische Befunde

3.4. Aufstellung des klinischen Syndroms in der ersten Phase des Krankheitsgeschehens

3.5. Diskussion

Herrn Dr. K. Einhüpl möchte ich
für die Überlassung des Themas
und seine Unterstützung bei der
Bearbeitung herzlich danken.

4. DAS SYNDROM DES MEISTEN DER FÄLLE ZITRONEN- UND PSYCHISCHES SYNDROM

4.1.1. Zitronen

4.1.2. Zitrus

4.1.3. Zitrus

4.1.4. Zitrus und Zitrus

4.1.5. Zitrus

4.1.6. Zitruskrankheit

5.7. KLINISCHE VERLAUF DER KLINISCHEN SYNDROME

5.8. TECHNISCHE DETAILS

5.9. DURCHSCHNITTLEISTUNG DER DREI STADTEN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 <u>EINLEITUNG</u>	8
2 <u>ZUR METHODE</u>	11
3 <u>DAS KLINISCHE BILD DER CJK</u>	15
3.1 DEFINITION DER CJK	16
3.2 HISTORISCHER ÜBERBLICK	17
3.3 KLINISCHE SUBTYPEN	19
3.4 EINTEILUNG DES KLINISCHEN VERLAUFS IN DREI STADIEN NACH KIRSCHBAUM	21
3.5 ZUM PRODROMAL- ODER INITIALSTADIUM	23
3.5.1 Beginn der CJK	23
3.5.2 Fisher	24
3.5.3 Meyendorf und Förster	25
3.5.4 Matthews	25
3.5.5 Brown und Cathala	26
3.5.6 Galvez	28
3.6 DAS STADIUM DER MANIFESTEN NEUROLO- GISCHEN UND PSYCHIATRISCHEN SYMPTOME	30
3.6.1 Kirschbaum	30
3.6.2 Roos	31
3.6.3 Tosi	32
3.6.4 Brown und Cathala	33
3.6.5 Galvez	34
3.6.6 Zusammenfassung	34
3.7 INVALIDISIERENDES- ODER TERMINALSTADIUM	37
3.8 TODESURSACHE	38
3.9 DURCHSCHNITTliche DAUER DER DREI STADIEN	38

	Seite
3.10 ZUR DIAGNOSE DER CJK	39
3.10.1 Sicherung der Diagnose durch Tierübertragung	40
3.10.2 Labor	43
3.10.3 Liquor	44
3.10.4 Pneumoencephalogramm	45
3.10.5 Elektroencephalogramm	45
3.11 DIFFERENTIALDIAGNOSE	48
3.12 ZUR PATHOLOGIE DER CJK	51
3.12.1 Zur Geschichte der pathologischen Erkenntnisse	51
3.12.2 Makroskopische Veränderungen	52
3.12.3 Mikroskopische Veränderungen: Neuronenverlust	53
3.12.4 Mikroskopische Veränderungen: Gliose	54
3.12.5 Mikroskopische Veränderungen: Spongiforme Degeneration	54
3.12.6 Zusammenfassung	55
3.13 THERAPIE	60
3.13.1 Therapie der experimentellen CJK	61
3.13.2 Therapie der sporadischen CJK	61
4 <u>ZUM UNTYPISCHEN VERLAUF DER CJK: DAS KLINISCHE SPEKTRUM UND SEINE VARIANTEN:</u>	62
4.1 VORBEMERKUNG	63
4.2 DER BEGINN DER CJK	63
4.3 BESONDERHEITEN DES INITIALSTADIUMS	64
4.3.1 Depression als Vorsymptom	64
4.3.2 Beginn mit uncharakteristischen Symptomen	65

	Seite
4.4 BESONDERHEITEN DES STADIUMS DER MANIFESTEN NEUROLOGISCHEN UND PSYCHIATRISCHEN SYMPTOME	66
4.4.1 Allgemeine Besonderheiten	67
4.4.2 Zur Klinik der Demenz	68
4.4.3 Zur Klinik der Myoklonie	69
4.4.4 Sonstige Besonderheiten im Stadium der manifesten neurologischen und psychiatrischen Symptome	70
4.5 BESONDERHEITEN DES TERMINALSTADIUMS	71
4.6 ZUSAMMENFASSUNG	71
4.7 BESONDERHEITEN DER KRANKHEITSDAUER	73
4.7.1 Fälle mit besonders langem Verlauf	73
4.8 BESONDERHEITEN IM RAHMEN DER DIAGNOSE DER CJK	75
4.9 BESONDERHEITEN BEIM LABOR UND LIQUOR	76
4.10 BESONDERHEITEN IM RAHMEN DER PATHOLOGIE	76
5 <u>ZUR EPIDEMIOLOGIE DER CJK</u>	79
5.1 VORBEMERKUNG	80
5.2 GESCHLECHTSVERTEILUNG	80
5.3 INZIDENZ	81
5.4 DURCHSCHNITTSALTER BEI BEGINN DER CJK	83
5.5 MITTLERE DAUER DER CJK	85
5.6 JÄHRLICHE MORTALITÄTSRATEN	88
5.7 VERBREITUNG DER CJK	92

6	<u>ZUM EXPERIMENTELLEN INFektionsMECHANISMUS</u>	
	<u>DER CJK: TIEREXPERIMENTE UND IHRE ERGEBNISSE</u>	94
6.1	DIE ENTDECKUNG DES INFekTIOSEN CHARAKTERS	95
6.2	EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE BEZÜGLICH DER EIGENSCHAFTEN DES CJK-AGENS	98
6.2.1	Physikalische Eigenschaften	98
6.2.2	Chemische Eigenschaften	98
6.2.3	Biologische Eigenschaften	99
6.2.4	Immunologische Eigenschaften	100
6.2.5	Histopathologische Eigenschaften	100
6.2.6	Zusammenfassung	100
6.3	KONSEQUENZEN DER EXPERIMENTELLEN ERGEBNISSE FÜR DIE VERBREITUNGSMÖGLICHKEIT DER CJK AM BEISPIEL DER ÜBERTRAGUNGSWEGE	102
6.3.1	Aerogene Infektion	102
6.3.2	Orale Infektion	102
6.3.3	Kontaktinfektion	103
6.3.4	Parenterale Infektion	103
7	<u>ZUM NATÜRLICHEN INFektionsMECHANISMUS</u>	
	<u>DER CJK: VIER HYPOTHESEN ZUR PATHOGENESE</u>	
	<u>BEIM MENSCHEN</u>	104
7.1	VORBEMERKUNG	105
7.2	ZUR HYPOTHESE 1: DIE VERTIKALE ODER GENETISCH-FAMILIALE TRANSMISSION DER CJK	107
7.2.1	Vorbemerkung	107
7.2.2	Definition der familialen CJK	107
7.2.3	Zur Epidemiologie der familialen CJK	110
7.2.3.1	Geschlechtsverteilung	110
7.2.3.2	Durchschnittsalter bei Beginn	111
7.2.3.3	Mittlere Dauer	111
7.2.3.4	Mittleres Todesalter	112
7.2.3.5	Inkubationszeit	114
7.2.3.6	Affizierte Mitglieder innerhalb von Familien mit CJK	115

	Seite
7.2.3.7 Proportionale Inzidenz der familialen CJK für Geschwister und Cousins	118
7.2.3.8 Väterliche und mütterliche Linie der Vererbung	120
7.2.3.9 Antizipation	121
7.2.3.10 Zeitliche und räumliche Trennung zwischen an CJK erkrankten Familienmitgliedern	122
7.2.4 Zur Klinik der Familialen CJK	124
7.2.4.1 Labor	125
7.2.5 Vorangegangene medizinische oder chirurgische Ereignisse	126
7.2.6 Berufe der Patienten mit familiärer CJK	126
7.2.7 Zusammenfassung	128
7.3 ZUR HYPOTHESE 2: AKTIVIERUNG DER LATENTEN INFEKTION MIT DEM CJK-AGENS DURCH INNERE ODER CHIR- URGISCHE ERKRANKUNGEN	130
7.3.1 Vorbemerkung	130
7.3.2 Interne Vorerkrankungen	131
7.3.3 Chirurgische Vorerkrankungen	136
7.4 ZUR HYPOTHESE 3: DER HORIZONTALE, ALSO IATROGENE ODER KONJUGALE TRANSMISSIONSMECHANISMUS DER CJK	139
7.4.1 Vorbemerkung	139
7.4.2 Herde bzw. Cluster der CJK	139
7.4.2.1 England	140
7.4.2.2 Israel	141
7.4.2.3 Tschechoslowakei	144
7.4.2.4 Italien	145
7.4.2.5 USA	145
7.4.2.6 Frankreich	146
7.4.3 Zur iatrogenen Transmission der CJK	146
7.4.3.1 Bernoulli	146
7.4.3.2 Duffy	147
7.4.3.3 Galvez	147
7.4.3.4 Gajdusek	148
7.4.3.5 Nevin	148
7.4.3.6 Zusammenfassung	149

	Seite
7.4.4 Zur konjugalen Übertragung	149
7.4.4.1 Jellinger	149
7.4.4.2 Matthews	150
7.4.4.3 Masters	150
7.4.5 Transmission von Fall zu Fall: Zur Infektion von medizinischem und paramedizinischem Personal durch Kontakt mit CJK-Patienten	151
7.4.5.1 Fälle	151
7.4.6 Transmission von Fall zu Fall: Berufe von Patienten mit CJK	152
7.4.6.1 Fälle	153
7.5 ZUR HYPOTHESE 4: DIE ZOOGENESE DURCH KONTAKT MIT DEM SCRAPIE-VIRUS BEDINGT BEIM MENSCHEN DIE CJK	155
7.5.1 Vorbemerkung	155
7.5.2 Tierexperimente	155
7.5.3 Zur geographischen Beziehung von Scrapie und CJK	157
7.5.4 Der Beruf als Risiko im Umgang mit Schafen	158
7.5.5 Zur Ernährung: Essen von Schafshirn als mögliche Infektionsquelle	159
8 <u>ZU DEN VORSICHTSMASSNAHMEN IM UMGANG MIT DER CJK: ÜBERTRIEBENE UND GERECHTFERTIGTE MASSNAHMEN</u>	160
8.1 VORBEMERKUNG	161
8.2 DESINFEKTION	162
8.3 STERILISATION	162
8.3.1 Insuffiziente Sterilisationsmethoden	163
8.3.2 Suffiziente Sterilisationsmethoden	164
8.3.3 Besondere Sterilisationsprobleme	166
8.4 MEDIZINISCHE BERUFE: ZUM RISIKO DER INFEKTION UND BESONDERE VORSICHTS- MASSNAHMEN	167

		Seite
8.5	BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER CHIRURGISCHEN INTERVENTION	168
8.6	BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER ANÄSTHESIE	169
8.7	BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER NEUROLOGISCHEN UNTERSUCHUNG	169
8.8	BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER OPHTHALMOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG	171
8.9	ZAHNBEHANDLUNG	171
8.10	INTENSIVSTATION	171
8.11	BESONDERER UMGANG MIT BLUT, LIQUOR UND GEWEBE VON CJK-PATIENTEN	172
8.12	BESONDERHEITEN HINSICHTLICH BLUT- TRANSFUSION UND BLUTSPENDEN	173
8.13	VORSICHTSMASSNAHMEN BEIM UMGANG MIT CJK-PATIENTEN	174
8.14	VORSICHTSMASSNAHMEN BEI PATHOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN UND AUTOPSIE	174
8.15	ZUSAMMENFASSUNG	175
9	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	177
10	BIBLIOGRAPHIE	179

LEBENS LAUF

1 EINLEITUNG

Trotz der Fülle an Literatur zur CREUTZFELDT-JAKOB-ERKRANKUNG, im folgenden 'CJK' abgekürzt, herrscht vor allem im praktischen medizinischen und paramedizinischen Bereich große Unsicherheit hinsichtlich der Krankheit. Dies hängt einmal mit den Schwierigkeiten zusammen, die CJK in ihrem Frühstadium zu erkennen, da sie sich hier polymorph darstellen kann.

Des weiteren aber ist auch der klinische Verlauf alles andere als typisch im Sinne einer klaren Nosologie. Hinsichtlich eines wesentlichen klinischen Parameters der CJK, nämlich der DEMENZ führen dazu GAJDUSEK et al. aus:

"Because of the great variability in clinical findings, any adult who acquires rapidly progressive dementia without having a space-occupying intracranial lesion should be suspected of having Creutzfeld-Jakob disease." (63)

Es ist aber in diesem Zusammenhang von Bedeutung, daß die CJK nicht bei jedem Patienten mit einer Demenz einhergeht. Die Literatur zählt nicht wenige Fälle, bei welchen diese entweder durch einen Mutismus zum Beispiel überlagert wird, oder aber vollkommen fehlt.

Dies gilt in Analogie auch für andere sogenannte typische klinische Parameter der Krankheit. So ist die Äußerungen von BERNOULLI et al. stellvertretend für andere Autoren repräsentativ, wenn sie schreiben:

"Trotz ausgiebiger Kasuistik, mannigfachen Typisierungsvorschlägen und Einsatz paraklinischer Methoden ist es heute noch nicht möglich, verbindliche diagnostische Kriterien zur Erkennung dieser 'eigenartigen' ZNS-Erkrankung anzubieten." (16)

Diese Schwierigkeiten im Umgang mit der Erkrankung und ihrem tieferen Verständnis in der klinischen Praxis bestehen aber auch in allen anderen Problembereichen, die die CJK aufwirft. So ist beispielsweise die Infektiösität der CJK durch GIBBS und GAJDUSEK (76) 1968 experimentell bewiesen worden, doch gelten die

Besonderheiten in diesem Zusammenhang, die im allgemeineren Rahmen hinsichtlich der 'slow virus spongiform encephalopathies' bestehen, für die CJK im ganz Konkreten: "The prolonged incubation period, the absence of inflammatory reaction or antibody formation, and the failure to detect an infective agent except by the induction of disease" (76) lassen die Schwierigkeiten im Erforschen der wesentlichen Parameter der Erkankung offen zutage treten.

Hinsichtlich der hier nur angeschnittenen Problembereiche will die vorliegende Arbeit dadurch klärend wirken, daß sie die verstreut und teilweise schwer zugänglichen Arbeiten zu diesem Thema systematisiert, in ihren Gemeinsamkeiten darstellt, die zahlreichen Besonderheiten der Krankheit auflistet und Widersprüche in den entsprechenden Publikationen freilegt: In diesem Sinne versteht sich die Arbeit als kritischer Überblick über die Literatur zur CREUTZFELDT-JAKOB-Erkrankung.

2 ZUR METHODE

Die Arbeit stellt die LITERATUR zur CJK aus dem deutschen, englischen und französischen Sprachbereich - und soweit von besonderem Interesse - auch die aus dem italienischen und spanischen Bereich zusammen und untersucht sie den im Inhaltsverzeichnis entwickelten Parametern gemäß systematisch.

Die Auswahl der Literatur gliedert sich in diesem Zusammenhang in zwei große Bereiche:

1. Bis einschließlich 1968 folgt sie - von den bedeutenden Arbeiten von CREUTZFELDT und JAKOB abgesehen - den zwei umfangreichen Zusammenstellungen der CJK-Literatur bis zu diesem Zeitpunkt, und zwar denen von

KIRSCHBAUM und MAY,

welche beide 1968 publiziert wurden.

2. Ab 1968 wurden alle zur CJK veröffentlichten Arbeiten gesichtet und hinsichtlich ihrer Relevanz für die im Inhaltsverzeichnis angegebenen Kriterien ausgewählt.

Dabei mußte zwar auf einen nicht geringen Teil von Arbeiten insoweit abgesehen werden, als sie nicht direkt in die Arbeit integriert werden konnten; doch liegt gerade in der Systematisierung und der Betonung des Wesentlichen zur CJK ein besonderer Anspruch der vorliegenden Untersuchung.

Die Arbeit nimmt aus der Fülle der Publikationen eine Systematisierung der bedeutenden Arbeiten zum Thema, um - insoweit dies beim augenblicklichen Stand der Forschung überhaupt in extensō möglich ist - Klarheit in die teilweise verwirrenden und widersprüchlichen Darlegungen zu bringen.

Demgemäß besteht das Neue der Arbeit im Rahmen des Themas CJK darin, die bis heute sich ergeben habenden FAKTEN hinsichtlich KLINIK, EPIDEMIOLOGIE und INFEKTIONSLEHRE klar von den verschiedenen Diskussionspunkten und Vermutungen, vor allem was den NATÜRLICHEN INFEKTIONSMODUS der CJK anbelangt, abgrenzend zu entwickeln und nachvollziehbar aufzuarbeiten.

Aus diesem Grunde ist den gesicherten Erkenntnissen zur KLINIK der CJK ein besonderes Kapitel ZUM UNTYPISCHEN VERLAUF DER CJK nachgestellt und entsprechend ausführlich dargestellt. Dies wurde in der Literatur bislang noch nicht unternommen.

Von Bedeutung ist dies nicht zuletzt deshalb, weil der KLINISCHEN PRAXIS vor allem Kenntnisse von den Abweichungen vermittelt werden sollen, um vor falschen Diagnosen zu schützen, sollte die Kasuistik im speziellen Fall von der üblichen Verlaufsform einmal abweichen.

Ihre Rechtfertigung findet die Arbeit aber auch in der kritischen Aufarbeitung der der Forschung zu entnehmenden vier Hypothesen zum NATÜRLICHEN INFEKTIONSMECHANISMUS der CJK; hier sind alle Fakten aus der vorliegenden Literatur systematisch zusammengestellt und von Vermutungen darüber abgegrenzt worden.

Schließlich bietet die Arbeit am Ende eine genaue Übersicht über UNGERECHTFERTIGTE und GERECHTFERTIGTE VORSICHTSMASSNAHMEN im Umgang mit der CJK. Dies ist insoweit von Bedeutung, als heute vielfach große Unsicherheit besteht, wie mit den an CJK erkrankten Patienten im einzelnen umzugehen und wie im weiteren mit BLUT, GEWEBE und sonstigem Material, zum Beispiel das mit CJK-Patienten in Berührung kam, zu verfahren sei.

Nicht zuletzt werden dabei auch die wesentlichen, heute unstrittigen Besonderheiten zum Problem der Sterilisation von infiziertem Material exakt dargelegt.

In diesem Sinne gliedert die Arbeit die Fakten zum Thema CREUTZFELDT-JAKOB-ERKRANKUNG systematisch, legt die BESONDERHEITEN abgrenzend dar und bereitet die Widersprüche zum Gegenstand synoptisch auf und bietet praktische Verfahrensweisen an, wie mit CJK-Patienten im medizinischen und paramedizinischen Bereich umzugehen ist. Darin liegt ihre Rechtfertigung.

3 DAS KLINISCHE BILD DER CJK:
ALLGEMEINE PARAMETER

3.1 DEFINITION DER CJK

Die Creutzfeldt-Jakobsche Krankheit ist eine SUBAKUTE SPONGIÖSE ENZEPHALOPATHIE, welche durch ein bislang nicht identifiziertes 'Virus' verursacht wird.

KLINISCH imponiert die CJK durch wechselhafte Kombinationen von

- sensibel-sensorischen
- zerebellären
- pyramidal-extrapyrmidalen
- kortikospinalen

Symptomen. Hierbei treten regelmäßig eine DEMENZ sowie ein MYO-KLONUS auf.

Die Krankheit verläuft progredient und führt häufig innerhalb der Jahresfrist zum Tode. Sie wird den sogenannten PRÄSENILEN Demenzen zugerechnet.

Die CJK zählt zu einer der vier übertragbaren spongiösen Enzephalopathien, von denen die anderen drei KURU, SCRAPIE und die ÜBERTRAGBARE ENZEPHALOPATHIE DER NERZE (TME = transmissible mink encephalopathy) sind (68).

TABELLE 1

Naturally Occurring Slow Virus Infections Caused by Unconventional Viruses (Subacute Spongiform Virus Encephalopathies) (61)

In man:

- Kuru
- Transmissible virus dementia
- Creutzfeldt-Jakob disease
- Sporadic
- Familial
- Familial Alzheimer's disease

In animals:

- Scrapie
 - In sheep
 - In goats
 - Transmissible mink encephalopathy
-

3.2 HISTORISCHER ÜBERBLICK ¹⁾

Im Jahre 1920 publizierte Creutzfeldt (40) den Fall einer 23 Jahre alten Frau, die nach einer Krankheit von zweieinhalb Jahren Dauer gestorben war. Da die Erkrankung das ZNS affiziert hatte, lautete die erste Diagnose MULTIPLE SKLEROSE. Die Autopsie ergab bisher noch nie beschriebene Veränderungen der grauen Hirnsubstanz und der subcortikalen Kerne.

Im darauffolgenden Jahr - also 1921 - publizierte Jakob (92) drei ähnliche Fälle.

1923, nachdem JAKOB (93) zwei weitere Fälle dieser Art veröffentlicht hatte, bot dieser eine zusammenfassende klinische pathologische Charakterisierung dieser neuen Entität an und nannte sie SPASTISCHE PSEUDOSKLEROSE.

1922 schlug SPIELMEYER (157) dazu vor, diese Erkrankung nach ihren Entdeckern CREUTZFELDT-JAKOB-ERKRANKUNG zu nennen.

1924 veröffentlichte KIRSCHBAUM (101) weitere zwei Fälle, von denen einer sich als der erste FAMILIALE Fall in diesem Zusammenhang erwies; er war in der Backer-Familie aufgetreten.

In den Jahren darauf wurden häufiger Fälle publiziert, die hinsichtlich ihrer klinischen Manifestation und pathologischen Läsionen eine immer breitere Vielfalt aufwiesen: so unter anderen eine thalamische Form von STERN 1939 (159) und GARCIN et al. 1962 (72); weiter ein bulbärer Myoklonus, der von FOLEY und DENNY-BROWN 1955 (54) beschrieben wurde.

¹⁾ Vgl. hierzu auch (167, 170, 54, 133)

Im Jahre 1941 äußerten McMENEMY et al. (133) zum erstenmal die Vermutung, ob alle diese Fälle nicht möglicherweise einer nosologischen Einheit zuzurechnen seien.

TABELLE 2

Synonyms of Creutzfeldt-Jakob Disease (129)

Terms	Year	Author(s)
Spastic pseudosclerosis *	1921	Jakob
Encephalomyelopathy with disseminated foci of degeneration *	1921	Jakob
Creutzfeldt-Jakob disease *	1922	Spielmeier
Cortico-pallido-spinal degeneration	1932	Davison
Jakob-Creutzfeldt disease *	1936	Joseph
Disseminated encephalomyelopathy	1940	Davison & Rabiner
Cortico-striato-spinal degeneration	1940	Wilson
Heidenhain's syndrome	1954	Meyer, Leigh & Bagg
Subacute vascular encephalopathy	1954	Jones & Nevin
Subacute progressive encephalopathy (with bulbar myoclonus)	1955	Foley & Denny-Brown
Subacute cerebral degeneration	1955	McMenemy & Nevin
Polioencephalomyelopathy	1958	Schwarz & Barrows
Subacute presenile spongy atrophy with dyskinetic terminal stage *	1958	Jacob, Eicke & Orthner
Presenile subacute progressive encephalopathy (with myoclonus) *	1959	Kramer
Subacute degenerative polioencephalopathy of the presenium (with akinetic stupor, and decorticated rigidity with myoclonus) *	1959	Alemá & Bignami
Subacute spongiform encephalopathy (SSE)	1960	Nevin, McMenemy, Behrman & Jones
Spongiform cerebral atrophy	1963	Christensen & Brun
Spongiform encephalopathy *	1964	Foncin, Gashes & Le Beau
Subacute presenile polioencephalopathy	1965	Brownell & Oppenheimer
Creutzfeldt-Jakob's encephalopathy	1965	Gambetti, Dazzi, Lugaresi & Castan

* Translation to English of foreign terms.

1954 beschrieben JONES und NEVIN ¹⁾ zwei Fälle, die in ihrer Eigenart den von HEIDENHAIN 1928 publizierten Fällen entsprachen, und schlugen eine neue Erkrankungsentität unter dem Namen SUBAKUTE VASKULÄRE ENZEPHALOPATHIE vor. Damit brachten sie ihre Überzeugung einer vaskulären Ätiologie der Krankheit zum Ausdruck. Diese These konnte allerdings nicht lange aufrecht erhalten werden.

In den Jahren 1958 bis 1968 folgten Publikationen, die neue Erkenntnisse über die Krankheit vermittelten: So unternahmen BORNSTEIN und JERVIS 1955 unter anderen die erste erfolgreiche Hirnbiopsie, die die Diagnose sichern konnte. NEVIN 1960 und KATZMAN 1961 beschrieben zum erstenmal biochemische Veränderungen. FRIEDE et al. fügten in ihrer Arbeit 1964 Vorschläge hinsichtlich histochemischer Methoden an, die das Gewebe von CJK-Patienten untersuchen halfen. MARIN und VIAL veröffentlichten 1964 die erste elektronenmikroskopische Studie zur Krankheit.

1966 veröffentlichten GAJDUSEK und GIBBS (62) zum erstenmal den gelungenen Versuch, KURU auf Schimpansen zu übertragen; 1968 schließlich gelang diesen Autoren auch die erfolgreiche Transmission von CJK-Gewebe vermittlels Inokulation auf Tiere. (76) Damit war die Vermutung, es könne sich bei der CJK unter Umständen um INFEKTIOSE Erkrankung handeln, EXPERIMENTELL bestätigt.

3.3 KLINISCHE SUBTYPEN

Im folgenden wird kurz zur EINTEILUNG der CJK in verschiedene SUBTYPEN Stellung genommen.

Aufgrund der verschiedenen PATHOLOGISCHEN Befunde sind in der Literatur die mannigfaltigsten Klassifikationen versucht worden. Hierzu wird auf die entsprechende Literatur verwiesen. (14, 129)

¹⁾ Vgl. zu den weiteren Autoren (129)

Die heute übliche Einteilung erfolgte von KIRSCHBAUM 1968 (102). Nach ihm sind folgende SUBTYPEN voneinander abzugrenzen:

A. DIFFUS-ZEREBRALER TYP

Dieser hat den Schwerpunkt des Befalls im Kortex, den Basalganglien bei Mitbefall des Thalamus, des Mesenzephalon und dem Zerebellum.

B. HEIDENHAIN-TYP

Hier sind vor allem der okzipito-parietale Bereich befallen, vor allem aber imponiert dieser Typ durch ein agnostisch-visuell-dyskinetisches Syndrom.

C. JAKOBSCHER TYP

Frontokortikale und pyramidal-extrapyramidale Störungen imponieren hier im besonderen.

D. AMYOTROPHISCHE FORM

Hier zeigt sich ein Befall von Pyramidenbahn, Vorderhorn bei Mitbefall der Basalganglien.

So weit die Einteilung von KIRSCHBAUM.

Neuerdings läßt sich noch ein weiterer Subtyp der CJK bestimmen, der in die Literatur Eingang fand:

E. ATAKTISCH-ZEREBELLÄRER TYP (163)

Hier steht die entsprechende Klinik im Vordergrund. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist, daß dieser Typ bisher tierexperimentell noch nicht übertragen werden konnte. TOSI et al. meinen in diesem Zusammenhang, daß dieser Subtyp möglicherweise auch eine Krankheit sui generis "oder eine Variation der AMYOTROPHISCHEN LATERALSKLEROSE darstellen könnte". (163)

3.4 EINTEILUNG DES KLINISCHEN VERLAUFS DER CJK IN DREI STADIEN NACH KIRSCHBAUM

Trotz der großen Variationsbreite der klinischen Symptomatologie, die der der pathologischen Veränderungen entspricht - und trotz der Unterschiede der klinischen Progression der CJK, können hinsichtlich ihres Verlaufs DREI STADIEN unterschieden werden:

1. Prodromal- oder Initialstadium
2. Stadium der manifesten neurologischen
 und psychiatrischen Symptome
3. Invalidisierendes oder Terminalstadium

Diese Einteilung impliziert bereits die Beschreibung der Krankheit von JAKOB et al. 1923 (93), wie sie dann von JANSEN & MONRAD-KROWN 1938 (94), von JERVIS et al. 1942 (98) und von FISHER et al. 1960 (53) vorgenommen wurde.

Die Beschreibung von KIRSCHBAUM ist in ihrer Zusammenstellung wohl die exakteste und vollständigste, weshalb sie im folgenden nach BERNOULLI (14) wiedergegeben werden soll:

"1. Prodromal- oder Initialstadium

Es dauert in der Regel einige Wochen und kann - psychopathologisch - als organisch gefärbtes depressives Syndrom bezeichnet werden. Die Patienten klagen über gestörte Befindlichkeit, unklare oder schmerzhaftes Sensationen wechselnder oder gleichbleibender Lokalisation, unbestimmtes Angstgefühl, Hypochondrie, Müdigkeit, verminderte Aufmerksamkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Vergeßlichkeit. Hin und wieder werden Wahnideen geäußert. Objektivieren läßt sich am ehesten ein diskretes zerebelläres Syndrom mit Schwindel, Nystagmus, Dysmetrie, Gangunsicherheit und vorwiegend artikulatorischer Sprachstörung. Das Alltagsleben des Kranken ist nicht oder kaum merklich gestört.

2. Stadium der manifesten neurologischen und psychiatrischen Symptome

Es dauert Wochen bis Monate und ist durch eine stete oder ungleichförmige Progredienz gekennzeichnet. Fol-

gende Syndrome stehen im Vordergrund und kombinieren sich in verschiedener Weise:

a) Organisches Psychosyndrom mit Störungen von Gedächtnis, Denken, Affektivität und Antrieb. Beim letztgenannten kommen neben der dominanten Antriebsminderung episodische Unruhezustände vor.

b) Störungen oder Ausfälle höherer kortikaler Funktionen umfassen ein weites Spektrum:

- sensibel-sensorisch: Parästhesien, selten Hypästhesien, Neglect, Abnahme von Seh- und Hörvermögen bis zur kortikalen Blindheit bzw. Taubheit, Hemianopsie, visuelle oder akustische Illusionen bzw. Halluzinationen, Agnosien jeglicher Modalität;
- Aphasien (amnestisch, sensorisch, motorisch);
- Apraxien (ideomotorisch, ideatorisch).

c) Motorisches Syndrom, das gemäß den betroffenen Systemen sehr vielfältig ist:

- kortikospinal: Änderung des Muskeltonus, Abnahme der rohen Kraft und der Feinbewegungen, Mono- oder Hemiparese, Steigerung der Eigenreflexe, Pyramidenbahnzeichen;
- extrapyramidal: Tonussteigerung (Rigor), Haltungsanomalien, Hypo- oder Hyperkinesien verschiedener Prägung, wie Parkinson-Syndrom, Choreo-Athetose usw.;
- mesenzephal-bulbär: gestörte Okulomotorik (Diplophie), Hirnnervenausfälle (Fazialis, Hörverlust, Schluckbewerden);
- zerebellär: Rumpf- und Gliedmaßenataxie, Nystagmus, Dysarthrie;
- peripheres motorisches Neuron: Faszikulationen, progressive Muskelatrophie.

d) Epileptische Manifestationen:

- Myoklonien sind ein Leitsymptom; anfangs treten sie regellos auf und lassen sich durch exterozeptive Reize leicht auslösen; falls sie an die Vigilanz gebunden sind, können sie zuerst als verstärkte Einschlafzuckungen imponieren; auch im weiteren Verlauf überwiegen sie an der oberen Körperhälfte;
- bei den selten epileptischen Anfällen sind partielle und generalisiert-convulsive gleich häufig.

3. Invalidisierendes oder Terminalstadium

Die Dauer des Terminalstadiums (Wochen bis Monate) wird vor allem durch das Alter des Patienten und die Sorgfalt der Krankenpflege bestimmt. Interkurrente Krankheiten,

wie Broncho (Aspirations)-Pneumonie, Lungenembolie, Uro- oder Dekubitalsepsis, sind häufige Todesursachen. Alle unter 1. und 2. genannten Symptome bzw. Syndrome akzentuieren sich: Der Patient ist dement, bettlägerig, bewegungs-, sprach- und weitgehend reaktionslos, intermittierend oft somnolent bis soporös, inkontinent und kachektisch. Primitivreflexe und motorische Schablonen nehmen zu, eine Dekortikationshaltung (mit Gegenhalten) nimmt überhand. Der Myoklonus persistiert meist. Der Übergang zur Dezerebration wird begleitet von verstärkter vegetativer Dysregulation und vollständigem Bewußtseinsverlust (Koma). Unmittelbar vor dem Tod können Myoklonien verschwinden." (14)

3.5 ZUM PRODROMAL- ODER INITIALSTADIUM ¹⁾

In den letzten Jahren wurde erneut das INITIAL-STADIUM der CJK eingehender analysiert. Der Grund liegt in dem Bestreben, früher als üblich zu einer Diagnose der Krankheit zu kommen. In diesem Zusammenhang sind die Arbeiten von MEYENDORF und FÖRSTER (136), MATTHEWS (126) und BROWN et al. (22) von besonderer Bedeutung; sie werden weiter unten referiert.

3.5.1 DER BEGINN DER CJK

Allen Autoren zufolge ist der Beginn des Prodromalstadiums, d. h. der Beginn der CJK, bei dem größten Teil der Patienten allmählich bis schleichend, dabei aber auffällig.

Die Krankheit geht kontinuierlich während 1/2 bis zu 24 Monaten Dauer, durchschnittlich mit 3,5 Monaten Dauer über in das zweite Stadium, wobei gelegentlich auch stationäre Phasen vorkommen können. (163, 22)

¹⁾ Vgl. hierzu auch die gute Zusammenstellung in (167).

Über die Fälle mit plötzlichem Beginn, die fraglos eine Ausnahme darstellen, wird weiter unten im Kapitel über KLINISCHE BESONDERHEITEN Stellung genommen.

Als repräsentativ mag in diesem Zusammenhang folgende Zusammenstellung von BERNOULLI (14) gelten:

TABELLE 3

Beginn und Fortschreiten der Krankheit

	N
- Langsam und stetig fortschreitend über eine oder mehrere Wochen	40
- Transiente Phänomene bei langsamem Fortschreiten	25
- Isolierte transiente Phänomene	19
- Rasch fortschreitend in weniger als 1 Woche	6
- Plötzlicher Beginn (1 Tag)	4
- Plötzlicher Beginn von transienten Phänomenen und langsamem Fortschreiten	2
- Remissionen	0
- Beginn unklar	4
Total	100

3.5.2 FISHER

FISCHER beschrieb 1960 aufgrund der Daten von nur neun Patienten folgende Symptome als initial relevant für das Auftreten der CJK (53):

- unspezifischer Schwindel
- Gehstörungen
- zerebelläre Ataxie
- Sehstörungen und Halluzinationen
- Schweregefühl einer Extremität
- Gedächtnisschwäche
- Schreckhaftigkeit und Tics
- Schlaflosigkeit

Hierbei zeigten bei der ersten medizinischen Untersuchung die Mehrzahl der Patienten drei bis vier dieser Symptome.

3.5.3 MEYENDORF UND FÖRSTER

Diese Autoren (136) fanden bei 144 Patienten als Erstsymptom 57mal psychopathologische, 46mal neurologische, 29mal gemischt psychopathologisch-neurologische und 12mal allgemeine und uncharakteristische Symptome. Hierzu folgende tabellarische Zusammenfassung:

TABELLE 4

Psychopathologische und neurologische Erstsymptome (verändert nach MEYENDORF und FÖRSTER 1973 (163))

Psychologische Erstsymptome:

- Konzentrations-, Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen
- Depressiv-asthenisches Syndrom
- Ängstlich-agitiertes Zustandsbild und erhöhte Reizbarkeit, Wahnideen, Schreckhaftigkeit

Neurologische Erstsymptome:

- Gang- und Sehstörungen
 - Rheumatoide Beschwerden in Form von Glieder- und Kreuzschmerzen
 - Schwindel, Koordinations- und Sprachstörungen
-

3.5.4 MATTHEWS

MATTHEWS (126) fand folgende Anfangssymptome: kortikale Funktionsstörungen bei 17, Element einer kortikalen Blindheit oder visuelle Halluzinationen bei fünf, unspezifischer Schwindel oder Drehschwindel bei zehn, Gangunsicherheit bei fünf, Dysphasie und Diplopie bei einem Patienten und Beinschwäche bei zwei Patienten.

3.5.5 BROWN UND CATHALA

In ihrer Arbeit über die CJK in Frankreich beschreiben BROWN und CATHALA (22) über die Initialsymptome der CJK folgendes als Ergebnis ihrer Untersuchung:

"Prodromal symptoms, which in retrospect could be considered to have heralded the onset of neurological illness, occurred in 39 % of the 124 patients in this series. In most patients these consisted of a moderate to severe asthenia (23 %), which occasionally progressed to a frankly depressive state; weight loss (15 %), usually without a concomitant loss of appetite; or a disorder of sleeping habits (14 %), about equally divided between insomnia and somnolence. In two patients sleep was agitated, and nocturnal myoclonic jerks of the lower limbs were considered possible, if unproved. Combinations of these symptoms occurred frequently."

Hinsichtlich der Manifestation mentaler Verwirrheitszustände oder rein körperlicher Zeichen, und bezüglich der Progression der Symptome wird die folgende Tabelle angeführt:

TABELLE 5

Types of Clinical Onset in 124 Consecutive Verified Cases of CJD (22)

Type of Onset	No. of Patients	Percentage
- Mental deterioration only	61	49
- Physical signs only	46	37
- Mixed mental and physical	17	14
- Single symptom or sign	76	61
Mental	43	35
Physical	33	27
- Multiple symptoms or signs	48	39
- Gradual progression	100	81
- Sudden onset	24	19
Mental	9	7
Physical	8	6
Mixed	7	6
- Sudden single symptom or sign	13	10

Aus dieser Tabelle folgt, daß etwa bei der HÄLFTE aller Patienten die CJK durch ausschließlich MENTALE VERWIRRTHEITSZUSTÄNDE begann. Hingegen bestanden bei einem Drittel der Patienten als Initialsymptome körperliche Beschwerden. Die restlichen 14 % wiesen eine Kombination beider Symptomkomplexe auf.

Die Verteilung der Initialsymptome der 124 Patienten zeigt folgende Zusammenstellung:

TABELLE 6

Frequency Distribution of Presenting Symptoms in 124 Consecutive Verified Cases of CJD (22)

Symptom Category	No. of Patients	Percentage*
- Mental deterioration	78	63
- Dementia **	36	29
- Behavioral abnormalities	37	30
- Higher cortical function	22	18
- Cerebellar/visual	54	44
- Cerebellar	36	29
- Visual	21	17
- Vertigo	10	8
- Headache	12	10
- Pyramidal	4	3
- Extrapyramidal	4	3
- Sensory	3	2
- Abnormal movements	1	1

* Total exceeds 100 % because of the 48 patients with multiple symptom onsets.

** "The term DEMENTIA is meant to include a broad range of deficits affecting intellectual competence, from simple memory loss through disordered faculties of reason and judgment to frank confusional states. Although the line between confusion and irrational behavior can be blurred, behavioral abnormalities were usually distinct enough to warrant separation as an individual category. Disorders of higher cortical function comprise the various types of aphasia, apraxia, and agnosia." (22)

Zusammenfassend beschreiben die Autoren den CJK-Patienten im Alter von etwa 60 Jahren, wenn die ersten neurologischen Symptome auftreten. Meist ist diese Manifestation gefolgt von einem Prodromalstadium, das sich symptomatisch erweisen kann als Asthenie, veränderte Schlafgewohnheit und Gewichtsverlust. Gewöhnlich ist der Beginn charakterisiert durch mentale Verwirrtheit und weniger durch physikalische Zeichen, die - wenn sie auftreten - mehr vom cerebellaren oder visuellen Typ sind. (22)

3.5.6 GALVEZ

In der Arbeit über die CJK in Chile werden die bisher referierten Befunde des PRODROMALSTADIUMS im wesentlichen bestätigt. (68) Dies bedeutet hinsichtlich der neuropsychiatrischen Symptome folgende Zusammenstellung:

TABELLE 7

Neuropsychiatrische Symptome im Prodromal-Stadium der Creutzfeldt-Jakobschen Krankheit (N = 34) * (68)

Symptome	Fälle	Prozentsatz
- Reizbarkeit	16	47 %
- Intelligenz-Ausfälle	16	47 %
- Gedächtnis-Ausfälle	12	35 %
- Optische Halluzinationen	8	24 %
- Schlafstörungen	6	18 %
- Kopfschmerzen	7	21 %
- Depressive Verstimmung	6	18 %
- Paranoide Vorstellungen	5	15 %
- Dysarthrische Sprachstörung	7	21 %
- Verwirrheitszustände	4	12 %
- Mutismus	6	18 %
- Akustische Halluzinationen	1	3 %
- Hypochondrische Vorstellungen	1	3 %

* Von den 40 histologisch bestätigten Fällen gab es ein Prodromal-Stadium nur bei 34, während bei den anderen sechs die Krankheit unmittelbar mit den schweren neurologischen Symptomen des "voll-entwickelten" (oder "dementiell-myoklonisch" genannten) Stadiums einsetzte.

Allerdings geben die Autoren folgende Besonderheiten ihrer Kasuistik an:

1. Eine hohe Frequenz des Symptoms REIZBARKEIT in 47 % der Fälle.
2. Eine hohe Inzidenz von rein psychiatrischen Symptomen wie Depression, Paranoia und Katatonie in 18 %, 15 % und 11 % der Fälle.
3. In bezug auf psychopathologische Symptome konnte aufgrund der persönlichen Kenntnis aller erfaßten Patienten folgender SYNDROM-KOMPLEX erstellt werden:

TABELLE 8

Neuropsychiatrische Syndrome im Prodromal-Stadium der Creutzfeldt-Jakobschen Krankheit (N = 34) (68)

Symptome	Fälle	Prozentsatz
- organisches Psychosyndrom	16	47 %
- exogener Reaktionstypus	8	23,5 %
- depressives Syndrom	6	18 %
- paranoides Syndrom	5	15 %
- katatoniformes Syndrom	4	11 %

Anmerkung: Von den 40 Fällen haben sechs kein Prodromal-Stadium durchlaufen.

Hieraus läßt sich erkennen, daß etwa die Hälfte der Fälle mit einem DIFFUSEN ORGANISCHEN PSYCHOSYNDROM beginnt; ein Viertel mit einem exogenen Bild, sei es delirant oder amentuell, und der Rest von 25 % mit einem endomorphen Bild der Erkrankung, sei es depressiv, paranoid oder kataton.

3.6 DAS STADIUM DER MANIFESTEN NEUROLOGISCHEN UND PSYCHIATRISCHEN SYMPTOME

Im folgenden werden die KLINISCHEN PARAMETER des Stadiums II der CJK beschrieben; dabei werden die entscheidenden Untersuchungen in ihren Ergebnissen referiert.

Das Stadium II zeichnet sich allgemein durch die Kombination von

- präseniler Demenz
- Myoklonien
- pyramidalen bzw. extrapyramidalen Störungen

aus.¹⁾ Außerdem bestehen typische Veränderungen im EEG; zu letzterem verweisen wir auf weiter unten. (Punkt 3.10.5)

3.6.1 KIRSCHBAUM UND TRAUB

Der Vollständigkeit halber werden die von KIRSCHBAUM (102) und TRAUB et al. (166) ermittelten Symptome des Stadiums II in einer Gegenüberstellung wiedergegeben. Dabei soll darauf hingewiesen werden, daß in über 80 % der Fälle von KIRSCHBAUM (also von insgesamt 66 Fällen) vier bis sechs der angegebenen Symptome vorhanden waren:

¹⁾ MAY bezeichnet Stadium II als "... full stage. In this stage, which sometimes seems to be precipitated by emotional trauma or an infection or another illness, unequivocal findings pointing to extensive organic brain disease develop, and the characteristic symptom complex becomes complete. The mental symptoms are those of a progressive dementia ... very characteristic are extrapyramidal manifestations which may be ... dystonic or myoclonic movements." (129)

Vergleiche hierzu auch (68, 163, 167).

TABELLE 9

Häufigkeit der führenden Symptome in zwei großen Patientenserien (163)

	KIRSCHBAUM 1968 (150 Fälle)	TRAUB et al. 1977 (126 Fälle)
Demenz	99 %	
Fokale kortikale Störungen vor der Demenz		58 %
Pyramidenzeichen	77 %	70 %
Extrapiramidale Symptomatik	86 %	54 %
Zerebelläre Ataxie	53 %	64 %
Sprachstörungen	83 %	
Sehstörungen	25 %	42 %
Myoklonien	56 %	84 %
Musekatrophien	21 %	38 %
Epileptische Anfälle		25 %

In diesem Zusammenhang führt FISHER (53) aus, daß im zweiten Stadium praktisch jede Kombination von unilateralen oder bilateralen kortikalen oder subkortikalen Zeichen auftreten können. In der Regel liege eine ASYMETRIE der neurologischen Befunde vor.

3.6.2 ROOS

ROOS et al. fanden in ihrer Arbeit (145) über insgesamt 47 Patienten ebenfalls hinsichtlich der Symptomentrias des zweiten Stadiums eine Bestätigung der Ergebnisse der anderen Autoren.

Alle Patienten entwickelten im Verlauf der CJK eine Demenz, ebenso häufig traten Myoklonien und Pyramidenbahnzeichen auf. Hinsichtlich der beiden Gruppen der ROOSschen Arbeit, besteht in diesem Zusammenhang nur ein untergeordneter Unterschied: Gruppe 1 bezeichnet 12 Fälle, deren Hirngewebe auf Primaten übertragen wurde, Gruppe 2 solche Fälle von 35 Patienten, bei denen eine

Übertragung nicht stattgefunden hatte. (145) Die Häufigkeitsverteilung ist folgendermaßen wiederzugeben:

TABELLE 10

Frequency (Per Cent) of Clinical Characteristics of Group 1 and Group 2 CJ Disease Patients (145)

	Group 1	Group 2	Groups 1 and 2
- Dementia	100	100	100
- Myoclonus	100	80	85
- Pyramidal tract signs	100	66	74
- Characteristic EEG	92	71	77
- Psychiatric symptoms	58	60	60
- Cerebellar signs	58	54	55
- Basal ganglia signs	50	57	55
- Visual abnormalities	50	46	47
- Early higher cortical dysfunction	42	49	47
- Lower motor neuron signs	17	29	26
- Family history	8.3	3	4

3.6.3 TOSI

TOSI et al. beschreiben im KLINISCHEN TEIL ihrer Arbeit die DEMENZ ebenfalls als charakteristischen Befund des zweiten Stadiums der CJK. (163)

Der Kontakt mit den Patienten verschlechterte sich, und es träten Primitivreflexe auf. Schizophrenie-ähnliche Erscheinungen - von Wahnvorstellungen bis hin zum katatonen Stupor - seien häufig. Ferner werden Sprachstörungen und Sehstörungen meist in Form einer visuellen Agnosie oder einer partiellen oder totalen kortikalen Blindheit bei etwa einem Drittel der Patienten beschrieben.

Des weiteren werden aufgelistet: Zerebelläre Ataxie in 50 % der Fälle und spastische Mono- bis Tetraparesen. MYOKLONIEN kommen in 56 bis 86 % der Fälle hinzu "und können neben der Demenz das füh-

rende Symptom sein. Sie werden oft von einem Stadium übermäßiger motorischer Reaktivität auf akustische Reize eingeleitet und überwiegend meist an den oberen Extremitäten und im Gesicht. Äußere Stimuli verschiedener Art können eine Steigerung ... der Myoklonien auslösen." (163)

Neben einer Dysarthrie treten auf: Schluckstörungen und weitere Symptome von seiten des Hirnstammes wie Diplopie, Fazialisparese, Nystagmus, Hörverlust, Erbrechen und Durchfälle.

Ebenso häufig sind allgemeine oder lokalisierte Muskelatrophien.

3.6.4 BROWN UND CATHALA

BROWN und CATHALA fassen die Symptome, die in der zweiten Phase der CJK bei 124 Patienten auftraten, folgendermaßen zusammen:

TABELLE 11

Frequency Distribution of Symptoms during the Clinical Course of 124 Consecutive Verified Cases of CJD (22)

Symptom Category	No. of Patients	Percentage
- Mental deterioration	124	100
Dementia	116	94
Behavioral abnormalities	56	45
Higher cortical function	48	39
- Movement disorder	111	90
Myoclonus	104	84
Other	40	32
- Evocative EEG	95	77
"Characteristic"	49	40
- Extrapyramidal	75	60
- Cerebellar	70	56
- Pyramidal	54	44
- Visual	49	40
- Headache	19	15
- Lower motor neuron	15	12
- Vertigo	14	11
- Seizures	11	9
- Sensory	9	7
- Vegetative	4	3
- Cranial nerve	2	2

Hieraus folgt, daß mentale Verwirrtheit in 100 % auftrat und bei diesen Fällen beinahe immer eine Demenz zu beobachten war (hier bei 116 Patienten).

Bewegungsstörungen traten in 90 % der Fälle auf,

"in nearly all of them myoclonus was a prominent feature late in the illness. Extrapyrarnidal symptoms - especially a profound, generalized oppositional rigidity - and cerebellar, pyramidal, and visual abnormalities (including hallucinations) were also frequently encountered during the course of illness in our series of patients. Lower motor neuron signs, including fasciculations and amyotrophy in a typically distal distribution, were relatively common. ... Headache, on the other hand, was invariably an early symptom in those patients in whom it occurred. Seizures, which were observed in 9 % of the patients, were nearly all of the grand mal type. ... Vegetative symptoms consisted of otherwise unexplained disorders of sweating, temperature regulation, appetite, or menstrual periodicity." (22)

3.6.5 GALVEZ

GALVEZ et al. (68) beschreiben in ihrer CHILE-Arbeit das zweite Stadium als bemerkenswert homogen.

Über 90 % der Fälle - und damit bestätigen sie die von anderen Autoren erhobenen Befunde - zeigten neben der schweren Demenz Myoklonien, pyramidale und extrapyramidale Zeichen. (133, 134)

In dieser Hinsicht müsse die KOMBINATION dieser TRIAS an die Möglichkeit einer CJK denken lassen.

3.6.6 ZUSAMMENFASSUNG

Ergänzt um die Arbeit von MATTHEWS et al. (126) werden tabellarisch die Häufigkeit der Symptome des zweiten Stadiums der angeführten Serien nun zusammengefaßt einander gegenübergestellt.

Obwohl die führenden Symptome dieses Stadiums in ihrer Frequenz etwas differieren, bleibt die KLINISCHE Ausprägung hinsichtlich der führenden Symptome des zweiten Stadiums

- Demenz
- Myoklonus
- pyramidale bzw. extrapyramidale Zeichen

verbindlich.

TABLE 12

Clinical Characteristics of the Present Series Compared to Other Large Published Series of Creutzfeldt-Jakob Disease (22)

Data	BROWN et al.	TRAUB et al.	MATTHEWS	KIRSCHBAUM
No. of cases	124	126	49	150
Average age at onset (yr)	60	56	...	52 ¹)
Percentage of cases with average duration of:	8.5	10.3	...	...
1 - 6 months	69 } 88	...	...	46 } 71
7 - 12 months	19	...	...	25
13 - 24 months	6 } 12	...	...	19 } 29
> 24 months	6	...	...	10
<u>Clinical picture (%)</u>				
Mental deterioration	100	100	100	100
- Dementia	94	100	...	98 ²)
- Behavioral abnormality	46	47	...	...
- Higher cortical function	39	58	...	83
Abnormal movements	90	...	...	...
- Myoclonus	84	84	71	61 ³)
- Other	32	...	...	...
EEG	77	57	...	...
Extrapyramidal	60	54	80	87
Cerebellar	56	64	29	53
Pyramidal	44	76	"Frequent"	77
Visual	40	42	27	25
Lower motor neuron	12	38	12	21
Vertigo	11	19	...	...
Seizures	9	25	14	...
Sensory	7	5	4	...
Familial cases (%)	5 - 10	9	6	"< 10"

1) Age at death 2) Dementia and/or behavioral abnormalities 3) Myoclonus and/or seizures

3.7 INVALIDISIERENDES ODER TERMINALSTADIUM

Die von JANSEN und MONRAD-KROHN (94) als dritte, "terminale" Phase beschriebene klinische Entwicklung der CJK soll im weiteren im Hinblick auf ihre KLINISCHEN CHARAKTERISTIKA zusammenfassend beschrieben werden.

Die Progredienz der multifokalen Ausfälle führt zum Stadium des VEGETATIVEN Überlebens: Der Patient bleibt schließlich ohne Spontanbewegungen, ist sprach- und reaktionslos, inkontinent und wird zunehmend kachektisch.

Eine Dekortikations- oder Dezerebrationshaltung beschreibt den Finalzustand.

Die MYOKLONEN erreichen mit flektierten Armen ihr Maximum, können aber wie bei epileptischen Anfällen auch bis zum Tode andauern.

Nach MEYENDORF und FÖRSTER (136) ist ein maskenhaft erstarrter Gesichtsausdruck mit weit aufgerissenen Augen charakteristisch.

Die Veränderungen "des Allgemeinstatus beschränken sich in der Regel auf die Folgen von Inaktivität und Mangelernährung. Ein zentral-bedingter Marasmus und eine Hyperthermie können im Terminalstadium vorkommen ...". (163)

3.8 TODESURSACHE

Die Todesursache ist bei fast allen Patienten ein Lungeninfekt. (22, 163)

Die Patienten können aber auch aufgrund ihrer Kachexie oder einem cardiopulmonalen Kollaps sterben. (22) Dies aber sind Ausnahmen.

ROOS et al. beschreiben in ihrer Arbeit noch folgende Fälle, die aber niemals die Regel darstellen: "... sometimes a patient was found dead in bed without any evident change in a steadily deteriorating clinical course." (147)

3.9 DURCHSCHNITTliche DAUER DER DREI STADIEN

Folgende Daten sind die durchschnittliche Dauer der CJK betreffend der Literatur zu entnehmen:

Für das STADIUM 1

geben TOSI et al. (163) eine mittlere Dauer von 3,5 Monaten an. GALVEZ et al. (68) beziffern sie mit 2,9 Monaten. MASTERS et al. (124) geben 3,5 Monate Dauer in ihrer Arbeit an.

Für das STADIUM 2

geben GALVEZ et al. (68) eine mittlere Dauer von 2,5 Monaten an. MASTERS et al. bezeichnen sie mit 3,9 Monaten. (124)

Insgesamt wird die durchschnittliche Dauer des KLINISCHEN VERLAUFS von MASTERS et al. bei ihrem Patientengut mit 7,3 Monaten angegeben:

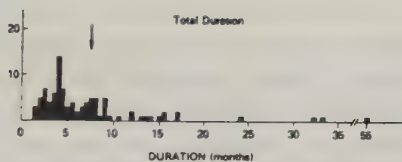


Abb. 1 Duration of illness in 94 patients with transmissible CJD. (124)

BROWN und CATHALA geben hierfür 7,6 Monate an ():

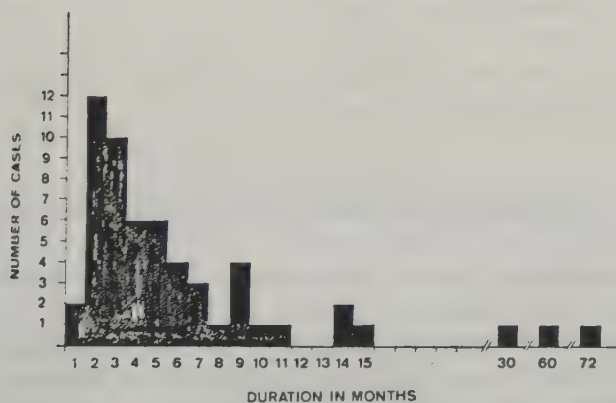


Abb. 2 Duration of illness in 56 patients with CJD in the Paris area (1968 through 1977). (21)

3.10 ZUR DIAGNOSE DER CJK

Aus der Darstellung der drei Stadien der CJK ergibt sich, daß die einwandfreie Diagnose der Erkrankungen mit ERHEBLICHEN SCHWIERIGKEITEN verbunden ist; dies wird sich weiterführend bestätigen im Kapitel 4: Zum untypischen Verlauf der CJK: Das klinische Spektrum und seine Varianten.

Zwar kann eine rasch fortschreitende Demenz im Erwachsenenalter, die sich mit extrapyramidalen Symptomen und Myoklonien verbindet, im Zusammenhang mit einer typischen EEG-Periodik ¹⁾ ohne weiteres zur Diagnose der CJK führen, doch sind fast nie alle diese Elemente von Anfang an vorhanden, so daß vor allem in der Frühphase erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bestehen "und die Krankheit höchstens vermutet werden kann". (68)

Während die Übertragbarkeit auf Tiere ein bestimmendes Diagnose-Kriterium geworden ist (166), "there remains considerable disagreement over the clinical and pathological features which permit a diagnosis in the individual case". (120)

Darüber hinaus ist ein spezifischer Test zur Früherkennung der CJK bislang noch nicht gefunden worden.

3.10.1 SICHERUNG DER DIAGNOSE DURCH TIERÜBERTRAGUNG

Wie schon angemerkt, stellt die Übertragung auf Tiere das sicherste diagnostische Kriterium für die CJK dar. Deshalb kommt der Analyse der positiven Übertragungsversuche eine besondere Bedeutung zu. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der subakut spongiösen Enzephalopathien auf verschiedene Tierarten mit Inkubationszeit und Krankheitsdauer, geben GIBBS und GAJDUSEK (74) folgenden Vergleich an:

¹⁾ Vgl. dazu unten: 3.10.5

TABELLE 13

	K u r u	C J K	S c r a p i e	U E N
<u>Primaten</u>				
Gibbon	+	-	-	-
Schimpanse	+	+	-	-
Neuweltaffen	+ (6 Arten)	+ (6 Arten)	+ (3 Arten)	+ (1 Art)
Altweltaffen	+ (6 Arten)	+ (11 Arten)	+ (2 Arten)	+ (1 Art)
<u>Nichtprimaten</u>				
Ziege	+	+	+	+
Meerschweinchen	-	+	-	
Opossum	+	+		
Katze	-	+	-	
Skunk				+
Gerbil	+	+	+	
Hamster	-	+	+	+
Feldmaus			+	
Maus	+	+	+	+
Frettchen	+	+	+	+
Nerz	+	+	+	+
Schaf	+	+	+	+
Waschbär				+
Ratte		+	+	
<u>Inkubationszeit</u> (in Monaten):				
Schimpanse	10 - 82	11 - 71		
Squirrel	8 - 53,5	5 - 35,5	8 - 63	8 - 13
Rhesusaffe	15 - 103	43 - 73	30 - 37	17 - 33
Frettchen	18 - 70,5	24		14 - 15
Hamster		18	4 - 12	18
<u>Krankheitsdauer</u> (in Monaten):				
Schimpanse	1 - 15	1 - 6		
Squirrel	1 - 5	1 - 8,5	1 - 4	1
Rhesusaffe	< 1 - 2	< 1 - 2	11,5 - 17	< 1 - 8

1. MASTERS et al. (124) haben derartige Fälle (94 insgesamt) hinsichtlich Krankheitsalter und Krankheitsdauer, besonders die der Phase 1 der CJK, untersucht. Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 4,5 Jahren nach experimenteller Übertragung liegen

seine Zahlen in der Größenordnung der früheren Statistiken, die sich auf klinisch-neuropathologische Diagnosen stützen. (129)

2. TRAUB et al. (166) haben die Gruppe der übertragenen Fälle mit derjenigen der damals noch

" ... nicht übertragenen, insbesondere bei Inkubationszeiten von über 4 Jahren, verglichen. Die Analyse von 20 klinischen Parametern führte folgende statistisch signifikanten Unterschiede zutage: Die Krankheitsdauer und die Befallshäufigkeit des II. Motoneurons sind in der Gruppe der negativen Übertragungsversuche deutlich größer, die Anzahl typischer EEG-Veränderungen aber deutlich geringer. Die Übertragung scheint unabhängig vom klinischen Typ der CJK zu erfolgen, solange es sich um den diffuszerebralen Typ, den Heidenhainschen, den Jakobschen oder den ataktischen Typ handelt. Die gemeinsame Ätiologie dieser Krankheitsformen steht außer Zweifel. Die statistischen Unterschiede dürften allein auf der noch nicht gelungenen Übertragung der amyotrophischen Form beruhen."

Die Wege der experimentellen Übertragung von Kuru und CJK haben GIBBS und GAJDUSEK folgendermaßen zusammengefaßt (74):

TABELLE 14

	Kuru	CJK
Intrazerebral	++	++
Intravenös	+	+
Intraperitoneal (I.P.)	+	-
Subkutan (S.C.)	+	-
Intramuskulär (I.M.)	+	+
Peroral	-	-
Intradermal (I.D.)	-	-
Intraspinal		-
S.C. + I.D.		+
I.P. + S.C. + I.M.		+

3.10.2 LABOR

TOSI et al. äußerten 1980 die Hoffnung, "daß durch die biochemische Analyse von Hirnzellkulturen eine Methode zur raschen Diagnosestellung nach Hirnbiopsie entwickelt werden kann". (163)

1. BLUT und URIN bei CJK-Patienten sind grundsätzlich bisher ohne Befund gewesen.

2. Die LEBERPARAMETER wurden von ROSS et al. in 11 von 41 Fällen als pathologisch entdeckt (147). Die Histologie erbrachte in fünf Fällen eine chronische portale Hepatitis.

WILLIAMSON et al. (171) berichteten über folgende pathologischen Werte die LEBER betreffend:

"Erhöhte SGOT in zwei von vier Fällen; in drei histopathologisch untersuchten Fällen fand er das Vorliegen einer entzündlichen Reaktion, u. a. die lymphozytäre Infiltration in der Portalregion und in einem Fall in der Leberlobuli."

Hierbei handelt es sich um unspezifische Befunde, die mit einer infektiösen Ätiologie vereinbar sind.

3. Die IMMUNOLOGIE betreffend, gibt es hinsichtlich einer abnormen Immunitätslage keine Hinweise. TOSI et al. (163) fanden bei zwei Patienten im Finalstadium, die allerdings speziell daraufhin untersucht worden waren, eine unspezifische Veränderung der zellulären Immunität und in einem Fall eine leichte Erniedrigung der IgG. (Vgl. auch 26)

GALVEZ et al. fanden bei einem kuru-inokulierten Schimpansen einen Anstieg des IgA-Titers. (69)

BERNOULLI meint hierzu, damit könnte möglicherweise erstmals ein Indiz für eine Immunantwort (in situ?) vorliegen. (14)

4. Die Suche nach VIRALEN, BAKTERIELLEN oder PROTOZOANEN ANTIKÖRPERN ist in der Forschung bisher ohne besonderes Ergebnis geblieben. (26, 74, 127)

5. MASTERS et al. (122) fanden in einer Familie (i.e. the O. S. family - Kovanen, Tiilikainen und Haltia, 1980) "at least seven of eight affected members ... (which) shared the HLA ANTIGENS A28 und B8."

3.10.3 LIQUOR

1. KIRSCHBAUM (102) berichtet von 20 % seiner Fälle, bei welchen Abnormitäten im Liquor zu finden waren.

In der Untersuchung von ROOS et al. (145) "levels of CSF protein greater than 45 mg per cent were seen in four patients, ... and (in einer anderen Gruppe) in 13 patients, although the values were often only mildly raised; at times additional CSF protein determinations on these patients were normal. ... the only patient with CSF protein value above 100 mg per cent, had values of 123 mg per cent and 115 mg per cent. Occasional mild abnormalities involving the first zone of the colloidal gold test were seen. A rise in the number of white cells in CSF was rare and CSF sugar was invariably normal."

2. SIEDLER und MALAMUD (156) fanden normale Liquorwerte in 89 % der Fälle bei insgesamt 62 Patienten. Bei den übrigen 11 % der Fälle fanden sie eine Erhöhung der Gesamtproteine, in einem Fall allerdings nur über 100 mg %.

3. GONATAS et al. (81) fanden nur in einem der von ihnen berichteten Fälle eine Erhöhung der Liquorproteine von 121 mg %.

4. BERNOULLI führt in seiner Untersuchung an: "Liquorbefunde, vor allem die Eiweißerhöhung in der Spätphase, sind unspezifisch und deshalb diagnostisch nicht zu verwerten." (14)

3.10.4 PNEUMOENCEPHALOGRAMM ¹⁾

KIRSCHBAUM zufolge können zwar zerebrale Atrophiebezirke im PEG nachgewiesen werden, doch korrelieren diese mit dem jeweiligen Stadium der CJK.

ROOS et al. (145) beschreiben bei insgesamt 19 Patienten den Hinweis auf eine diffuse cortikale Atrophie und/oder erweiterte Ventrikelräume im PEG; allerdings - und dies in bezug auf KIRSCHBAUM - seien das PEG im frühen Stadium wenig effektiv zur Erkennung solcher Prozesse gewesen.

MAY (129) bestätigt in seiner Arbeit diese Fakten.

3.10.5 ELEKTROENZEPHALOGRAMM

Dem EEG kommt im Rahmen der Diagnoseerstellung der CJK eine besondere Bedeutung zu.

1. In der FRÜHPHASE kann das EEG noch normal sein. So beschrieben BURGER et al. (31) noch einen normalen Befund in der 24. Krankheitswoche.

2. Doch kommt es überlicherweise relativ rasch zur Desorganisation und Verlangsamung des Grundrhythmus. Hierzu folgendes Beispiel von TOSI et al.: (163)

¹⁾ Vgl. dazu auch (129)

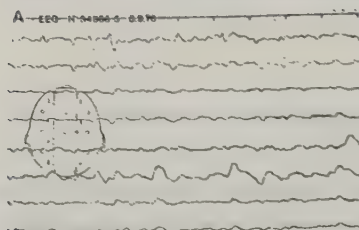


Abb. 3

Beispiel eines elektroenzephalographischen Verlaufes. 23jährige Patientin. Erste Symptome 19 Monate nach einer Stereo-EEG-Analyse: Dysarthrie, Gedächtnisstörungen, zerebelläre Ataxie, Demenzstadium ab drittem Krankheitsmonat. In EEG zuerst rechtsbetonte, dann generalisierte Verlangsamung der Grundaktivität.

Vierter Krankheitsmonat: zum ersten Mal einzelne dreieckige Deltawellen und insbesondere einzelne biphasische typische Graphoelemente in der rechten Frontalregion.

In manchen Fällen bleiben diese unspezifischen Veränderungen bis zum Tode bestehen.

3. In den häufigsten Fällen aber kommt zu diesen Veränderungen eine typische PERIODISCH-PAROXYSMALE Aktivität dazu. Nach TRAUB et al. (166) liegt die Häufigkeit bei 60 %; nach BROWN und CATHALA (21) um 70 %; nach GACHES et al. (56) um 75 %. (Vgl. dazu auch (78))

Diese periodische Aktivität (vergleiche hierzu ein typisches Erregungsmuster nach TOSI et al. (163)), erscheint in den meisten Fällen bei schon ausgeprägter Demenz und fortgeschrittener neurologischer Symptomatik.

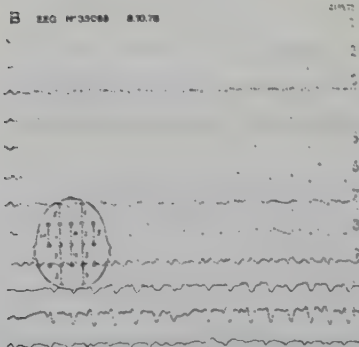


Abb. 4

Vier Wochen später typisches EEG-Muster mit periodischer Aktivität mit kurzer Periodik von 2 c/s aus biphasischen, synchronen, generalisierten und stereotypen Graphoelementen. Myoklonien sind zum gleichen Zeitpunkt aufgetreten. Vegetatives Zustandsbild.

Interessant ist, daß die Myoklonien in der Regel kurz vor, während oder kurz nach dieser EEG-Periodik auftreten; 81 % der Patienten weisen dieses Charakteristikum auf (28).

Die PERIODISCHE Aktivität kann zuerst fokalisiert und inkonstant sein, generalisiert sich aber bald und bleibt dann konstant.

"Sie besteht aus gleichförmig hohen, meist triphasischen, seltener mono- oder biphasisch scharfen Wellen von 200 - 300 ms Dauer, welche synchron in Intervallen von 0,5 - 2 Sekunden auftreten. Ihre Form, die an einen EKG-Ventrikelkomplex erinnert, bleibt beim einzelnen Patienten ebenso konstant wie die Intervalldauer zwischen den Paroxysmen. Die Sterotypie der Pausen soll auf der Refraktärzeit der geschädigten Neuronenverbände beruhen. Die Ähnlichkeit mit dem EKG läßt vermuten, daß das noch erregbare Gewebe in Analogie zum Myokard ein funktionelles Synzytium bildet (56). Mit der Zeit wird die Grundaktivität flacher bis zur Isoelektrizität, während sich das Intervall in der Regel leicht verlängert (107), gelegentlich bis zu 3 - 5 Sekunden (28). Im Terminalstadium können die Paroxysmen ihre Periodizität verlieren oder überhaupt verschwinden:" (163)

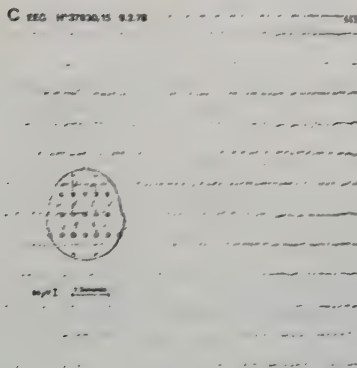


Abb. 5

Zwanzigster Krankheitsmonat (drei Monate vor dem Tod). Deutliche Verarmung des EEG-Musters. Die periodische Aktivität ist weniger regelmäßig und besteht lediglich aus monophasischen oder angedeutet biphasischen Wellen mit kleiner Amplitude und Frequenz. Dazwischen Abflachung der Grundaktivität." (163)

Bei längerem Verlauf der Krankheit nimmt die Reaktivität der periodischen Eigenart ab oder erlischt vollkommen.

Zu weiterführender Literatur verweisen wir auf die entsprechenden Arbeiten. (31, 77, 83, 164)

3.11 DIFFERENTIALDIAGNOSE

Die DIFFERENTIALDIAGNOSE der CJK ist entsprechend dem multi-formen Krankheitsbild, insbesondere im Stadium 1, komplex.

1. Im Fall, den Creutzfeldt untersuchte, lautete die Diagnose zunächst MULTIPLE SKEROSE. (40)

In dem Fall von Jakob war die Differentialdiagnose zunächst generalisierte Parese und katatone Dementia praecox. (91, 92, 93)

MAY gibt in seiner Übersicht (129) eine Zusammenstellung derjenigen Differentialdiagnosen, welche bis einschließlich 1968 im Zusammenhang mit der CJK von Bedeutung gewesen waren:

TABELLE 15

Differential Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease

a) Degenerative CNS diseases with dementia

Alzheimer's disease	(Kirschbaum 1924, case # 2; Meggendorfer 1930; Jansen & Monrad-Krohn 1939)
Pick's disease	(Hallervorden 1960)
Huntington's chorea	(Jakob 1921 and 1923)
Wilson's disease	(Jakob 1921 and 1923; Fleischhacker 1924)
Amyotrophic lateral sclerosis with dementia	(Meggendorfer 1930; Teichmann 1935; Jansen & Monrad-Krohn 1939)
Parkinsonism-dementia (Guam)	(Hirano et al. 1961)

b) Infections and post-infectious states of the CNS

General paresis	(Jakob 1921 and 1923; Jansen & Monrad-Krohn 1939)
Postencephalitic Parkinsonism	(Jakob 1923; Meggendorfer 1930)
Non-purulent subacute or chronic encephalitis	(Heidenhain 1928)

TABELLE 15 (Fortsetzung)

Subacute inclusion body encephalitis	(Glaser, in discussion of Fisher, 1960)
Karu	(Klatzo et al. 1959)
Multiple Sclerosis	(Creutzfeldt 1920)
c) CNS diseases due to vitamin deficiencies or intoxications	
Pellagra	(Josephy 1936; Stadler 1939)
Korsakoff's dementia	(Stender 1930, case # 1)
Chronic barbiturate intoxication	(Denny-Brown, in discussion of Fisher, 1960)
Mercury intoxication	(Christensen & Brun 1963; Castan & Titeca 1965)
d) Other CNS affections	
Brain tumor	(Crompton 1963; Scheidegger 1963; Lafon et al. 1965, case # 1)
Post-accident syndrome	(McMenemey et al. 1965, case # 2)
e) Psychiatric disorders	
Hysteria	(Jakob 1921)
Depression	(Zimmermann 1928)
Dementia praecox or schizophrenia	(Jakob 1921)

2. Die DIFFERENTIALDIAGNOSE des Stadiums 1 kann eine psychiatrische Krankheit wie z. B. Hysterie, Depression, Schizophrenie sein. (154)

Treten dagegen aber organische Symptome in den Vordergrund, muß zunächst an einen Hirntumor gedacht werden, insbesondere im Bereich des 3. Ventrikels oder des Corpus callosum. Bei besonders akutem Verlauf liegt der Verdacht auf eine Enzephalitis nahe. (163)

3. Nach MATTHEWS (126) muß an eine amyotrophische Lateralsklerose gedacht werden, wenn der Patient am Befall des 1. oder 2. Motorneurons leidet. Dies ist dann wahrscheinlich, wenn die Demenz im Spätstadium auftritt. Tritt sie hingegen im Frühstadium auf, muß unbedingt eine CJK in Betracht gezogen werden.

In Grenzfällen jedoch ist eine sichere Differenzierung NICHT möglich.

4. Unter 22 Patienten von GOMORI et al. (80) waren sechs Patienten im Frühstadium ohne Demenz. Leiden diese Patienten an einer isolierten zerebellären Ataxie, was in 10 % der Fälle von CJK vorkommt, muß an die ganze Differentialdiagnostik einer im Erwachsenenalter auftretenden zerebellären Ataxie gedacht werden.

5. Bezüglich der EXTRAPYRAMIDALEN Symptomatik muß ein M. Parkinson in Betracht gezogen werden. Schwierigkeiten bieten sich auch in diesem Zusammenhang mit der supranukleären Paralyse und der striatonigralen Degeneration. (163)

6. Schließlich muß die CJK von den häufigeren Demenzformen des Erwachsenenalters abgegrenzt werden.

Probleme zeigen sich bei rasch verlaufendem M. Alzheimer; oder wenn dabei Myoklonien auftreten sollten, was nach Jakob (90) vorkommen kann.

Hier ist die EEG-Untersuchung von entscheidender Bedeutung, da bei M. Alzheimer EEG-Aktivitäten regelmäßig fehlen. (56) Von den Ausnahmen kann in diesem Zusammenhang abgesehen werden. (44, 90)

7. MATTHEWS et al. (126) zufolge, muß schließlich noch an folgende Krankheiten gedacht werden: Neurolues; Korsakoff-Syndrom, chronische Barbituratvergiftung und Quecksilbervergiftung.

3.12 ZUR PATHOLOGIE DER CJK

Von besonderer diagnostischer Bedeutung sind die pathologischen - und hier vor allem die HISTOPATHOLOGISCHEN Veränderungen, die die CJK im Zentralnervensystem verursacht.

Drei große Entitäten an Veränderungen sind in diesem Zusammenhang als klassische Trias zu nennen:

1. Neuronenverlust
2. Gliose
3. Spongiforme Degeneration ¹⁾

Nach einem kurzen HISTORISCHEN Abriß der wichtigsten pathologischen Befunde bei der CJK durch MAY, wird im folgenden das Wichtigste zu jeder dieser drei pathologischen Veränderungen wiedergegeben.

3.12.1 ZUR GESCHICHTE DER PATHOLOGISCHEN ERKENNTNISSE

MAY beschreibt in seiner Literaturübersicht bis einschließlich 1968 (129) zusammenfassend folgende Kriterien der Pathologie der CJK als verbindlich für die Diagnose der CJK:

¹⁾ "Pathologisch-anatomisch sind die degenerativen Veränderungen weitgehend auf die graue Substanz beschränkt: In der Rinde und den Stammganglien findet sich ein STATUS SPONGIOSUS neben degenerativen Zellveränderungen. Diese betreffen vor allem die Betz'schen Zellen der beiden vorderen Zentralwindungen sowie weniger regelmäßig die Kerne in der Medulla und die motorischen Vorderhorn-Zellen. Von den Stammganglien sind bevorzugt das Striatum und die ventrikelnahen Anteile des Thalamus ergriffen. GLIAWUCHERUNGEN gehören zu den weiteren typischen Veränderungen. In den Marklagern zeigt sich eine DIFFUSE LICHTUNG, in dem Rückenmark eine DEGENERATION der Pyramidenbahnen." (151)

"a) The changes occur mainly in gray matter of cortex and subcortical structures and sometimes in the anterior horns of the spinal cord.

b) Diffuse ganglion cell degeneration which may take on different aspects but consists frequently of shrinkage, and excess storage of lipofuscin while at the same time showing persistence of normal-looking cells.

c) Astrocytic reaction with proliferation of protoplasmatic and/or fibrillary astrocytes which may be mild or pronounced.

d) In many cases, spongiform changes in the gray matter may occur mostly in the deeper and/or upper layers of the cortex with relative sparing of the third and fourth layers, and in the subcortical nuclei. The vacuoles of this status spongiosus are usually small, of less than 20 micra in diameter and they may become contiguous to each other but usually not confluent. Ganglion cells may be partially surrounded by them. Recent electronmicroscope studies by GONATAS (81) suggest that they are actually located within processes of astrocytes.

e) The cerebellum and/or dentate nuclei may be affected.

f) Changes in the spinal cord may occur which are identical to those found in ALS.

g) Alzheimer's neurofibrillary changes are usually absent."

3.12.2 MAKROSKOPISCHE VERÄNDERUNGEN

Bevor im weiteren zu den besonderen histopathologischen Veränderungen Stellung genommen wird, soll hier kurz zu den MAKROSKOPISCHEN Veränderungen das Wichtigste dargestellt werden.

Das Gehirn zeigt in diesem Zusammenhang in 70 % der Fälle eine meist nur leichte, frontal betonte ATROPHIE mit leichter bis mäßiger Ventrikelerweiterung. Selten kann aber eine massive Atrophie von Hemisphären und Zerebellum gegeben sein, wie es bei einem Fall von TOSI et al. zu beobachten war. (163)

Nach VAN ROSSUM (167) finden sich Veränderungen der Basalganglien mit folgender Häufigkeit:

Caudatum und Putamen	71 %
Pallidum	69 %
Nucleus ruber	50 %
Nucleus subthalamicus	43 %
Substantia nigra	34 %

Auch die Hirnnervenkerne können betroffen sein, vor allem die Kerne III, IV, V, VII und VIII. Das Zerebellum ist in 50 % der Fälle betroffen, wobei die Körnerzellen früher als die Purkinjezellen zugrunde gehen.

Im RÜCKENMARK kommt es in 50 % der Fälle zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Vorderhornzelldegeneration; Seiten- und Hinterhörner sind nur sporadisch betroffen. (163)

3.12.3 MIKROSKOPISCHE VERÄNDERUNGEN

Ein wesentlicher HISTOPATHOLOGISCHES Kennzeichen der CJK stellt der NEURONENVERLUST dar. Er allerdings ist weniger leicht zu objektivieren als Gliose und Spongiose.

Die überlebenden Neuronen zeigen oft degenerative Veränderungen im Sinne einer Sklerose mit Verlust der Nisslsubstanz und exzentrischer Lage des Kerns. (163)

Wichtig in diesem Zusammenhang ist, daß die neuronale Degeneration bzw. der Neuronenverlust die verschiedenen Schichten der Hirnrinde nicht gleichmäßig betrifft. GALVEZ et al. fanden in ihrem Obduktionsgut die Schichten II und IV am stärksten betroffen. Dabei stand der Neuronenverlust "nicht immer im Zusammenhang mit der Intensität der Spongiose, ein gewisser Parallelismus existierte nur in den Extremfällen". (68)

3.12.4 MIKROSKOPISCHE VERÄNDERUNGEN: GLIOSE

Die GLIOSE stellt nach dem Neuronenverlust das zweite Stadium pathologischer Veränderungen bei der CJK dar. Sie besteht aus "einer Proliferation und Hypertrophie von Astrocyten". (163)

Die Proliferation der Astrocyten ist im wesentlichen diffus. Für GALVEZ et al. (68) stellt sich ein gewisser Zusammenhang her zwischen dem Grad der neuronalen Degeneration und jenem der Gliose. Letztere ist in jenen Fällen stärker ausgeprägt, bei welchen die Veränderungen im Okzipitallappen und im Striatum vorherrschen. Solche Fälle bieten dann KLINISCH vorwiegend eine visuelle Symptomatik mit Hemianopsie, cortikaler Blindheit und optischer Ataxie. Diese Fälle entsprechen dem HEIDENHAIN-NEVIN-Typus der CJK. (68)

Seltener betreffen die Veränderungen im Sinne einer Gliose das CEREBELLUM: Hier ist die molekulare Schicht betroffen; eine Proliferation der BERGMANNschen Glia und eine Degeneration der PURKINJE-Zellen ist für sie kennzeichnend. (68)

3.12.5 MIKROSKOPISCHE VERÄNDERUNGEN: SPONGIFORME DEGENERATION

Diese pathologische Veränderung ist die typischste und beständigeste Läsion im Rahmen der CJK; gleichwohl war sie "not prominent in the cases originally reported by Jakob and Creutzfeldt". (146)

Nach MASTER und RICHARDSON (120; ferner auch 17, 37, 121) müssen die spongiösen Läsionen in zwei Gruppen eingeteilt werden:

Einerseits finden sich kleine Vakuolen in den Neuropilen, die das typische pathologische Muster der CJK ausmachen. Diese kommen im Zelleib und im extrazellulären Raum nicht vor. Da sie im Ver-

lauf der Erkrankung zurückgehen, können sie ausnahmsweise bei längerer Krankheitsdauer nicht mehr gefunden werden. - Diesen Veränderungen müssen den Autoren gemäß Veränderungen im Sinne eines STATUS STPONGIOSUS gegenübergestellt werden. Hierbei handelt es sich um Gewebslücken von unregelmäßiger Form und Größe bis zu 50 Mikron, die beim Vorliegen eines dichten Glianetzes auftreten und als Ausdruck einer ausgeprägten Gliose verstanden werden müssen. (135)

Andererseits wird aber auch diskutiert, ob dieser Status spongiosus nicht einen höheren Grad der spongiösen Veränderungen darstellt: Denn die größeren Vakuolen könnten durch Konfluieren kleiner intrazellulärer Vakuole oder durch den Untergang einer ganzen Nervenzelle entstehen.

Wichtig ist noch, daß im Hirnparenchym jegliche entzündliche Reaktion fehlt; dies ebenso perivaskulär wie an den Hirnhäuten selbst. (163)

3.12.6 ZUSAMMENFASSUNG

Zusammengefaßt sollen stellvertretend für weitere Arbeiten die Ergebnisse von 21 Fällen wiedergegeben werden, die MASTERS und RICHARDSON (120) hinsichtlich der drei entscheidenden histopathologischen Veränderungen bei der CJK gefunden haben.

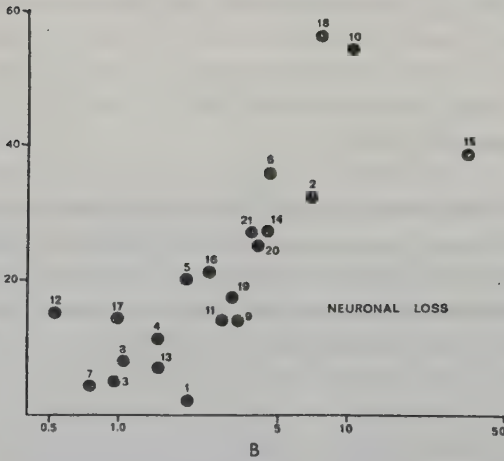
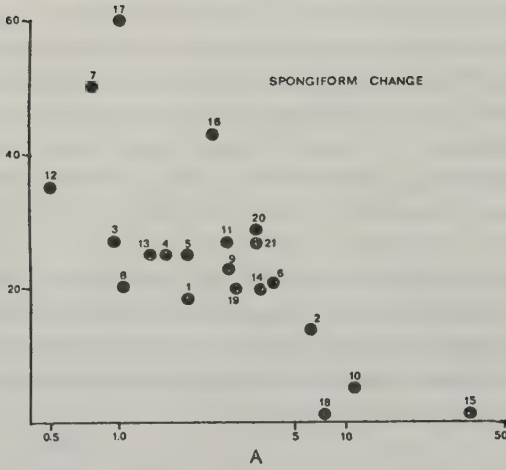


Abb. 6 Overall pathological scores of degree of spongiform change (A), neuronal loss (B), and gliosis (C) in 21 cases of CJD (case numbers are indicated in the figs.). The vertical axis is the percentage score, and the horizontal axis is the duration (in months) of the dementing/myoclonic phase of the illness.

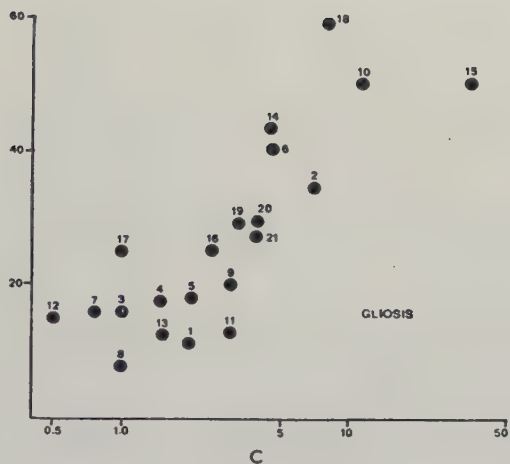


Abb. 6 Fortsetzung

Hinsichtlich der TOPOGRAPHISCHEN VERTEILUNG der unterschiedlichen histologischen Läsionen im Rahmen der CJK ergeben sich nach GALVEZ et al. (68) und MASTERS und RICHARDSON (120) folgende Verteilungen im ZNS:

TABELLE 16

Topographische Verteilung der HISTOLOGISCHEN LÄSIONEN bei 40 Fällen der Creutzfeldt-Jakobschen Krankheit. Bei den Fällen 5, 12, 14, 19, 25 konnte nur eine cerebrale Biopsie durchgeführt werden. Die pathologischen Veränderungen wurden je nach dem Ausmaß in drei Intensitätsgrade klassifiziert; leicht (+), mäßig (++) und ausgeprägt (+++) (68)

Fall	Frontaler Cortex	Temporaler Cortex	Parietaler Cortex	Okzipitaler Cortex	Striatum	Globus Pallidus	Thalamus	Hypo-thalamus	Cerebellärer Cortex	Dentatum	Hirnstamm	Rückenmark
1	+			+	++		+			+	+	
2	+		+	+	+	+	+		+	+	+	
3	++	+	+	++	++		+					
4	++	++	+	+	+		++		+		++	+
5	++						+		++			
6	++	+	++	+	+		+	+	++			+
7	+	+	+	++			++	+	++		+	
8	++	+	+	++			++		++		+	
9	++	+	++	++			++		++		+	
10	++	+	++	++	++	+	++		++			
11	+	+	++	++	++	+	++		++			
12	+		++	++	++	+	++		++			
13	+		+	+	++		+		++			
14	+											
15	++	+	+	+	++		++		+	+	+	+
16	++	+	+	+	++		++	+	+	+	+	+
17	++	+	++	++	++		++	+	+	+	+	+
18	++	+	+	++	++		+		+	+	+	
19	++	++										
20	++	+	+	++	+		+		++	+	+	+
21	++	+	+	++	+		++		++	+	+	+
22	++	+	+	++	+		++		++	+	+	+
23	++	+	++	++	+		++		++	+	+	+
24	++	+	+	++	+		++		++	+	+	+
25	++	+	+	++	+		++		++	+	+	+

TABELLE 16 (Fortsetzung)

Fall	Frontaler Cortex	Temporal Cortex	Parietaler Cortex	Okzipitaler Cortex	Striatum	Globus Pallidus	Thalamus	Hypo- thalamus	Cere- bellärer Cortex	Dentatum	Hirn- stamm	Rücken- mark
26	+	+	+	+	+		+		+	+	+	
27	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
28	+	+	+	+	+		+		+	+	+	+
29	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
30	+	+	+	+	+		+		+	+	+	
31	+	+	+	+	+		+		+	+	+	+
32	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
33	+		+	+	+		+		+	+	+	+
34	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	
35	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
36	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	
37	+	+	+	+	+		+		+	+	+	+
38	+	+	+	+	+		+		+	+	+	+
39	+	+	+	+	+		+		+	+	+	+
40	+	+	+	+	+		+		+	+	+	

TABELLE 17

Overall Pathological Scores * for Regional Areas of Brain, Arranged in Descending Order of Severity (120)

	Degree of Neuronal Loss	Degree of Gliosis	Degree of Spongiform Change
- Cerebral cortex	45/84 (54)	52/84 (62)	41/84 (49)
- Dorsomedial nucleus of the thalamus	22/48 (47)	24/48 (50)	10/48 (22)
- Caudate and putamen	19/76 (26)	32/76 (42)	36/76 (48)
- Cerebellum	25/80 (32)	22/80 (27)	24/80 (31)
- Anterior nuclear group of thalamus	7/44 (16)	13/44 (31)	9/44 (22)
- Ventral lateral nucleus of thalamus	4/48 (9)	13/48 (37)	5/48 (11)
- Hippocampus	0.5/76 (<1)	3/76 (4)	11/76 (15)
- Globus pallidus	0.5/56 (1)	4/56 (7)	1/56 (2)
- Midbrain	0/60 (0)	2.5/60 (4)	5/60 (8)
- Pons	0/72 (0)	0/72 (0)	0/72 (0)
- Medulla	0/72 (0)	0/72 (0)	0/72 (0)
- Spinal cord	0/52 (0)	0/52 (0)	0/52 (0)

- * Scores expressed as the total observed over total attainable. Percentage in parenthesis. The degree of neuronal loss, gliosis or spongiform change was graded on a five-point scale, with a maximum score in any individual area of the brain being 4. The variability in the total attainable scores reflects the number of cases in which the appropriate area of the brain was available for examination. The scores expressed as percentages give an indication of the distribution of the lesions within the brain, but the duration of clinical disease must also be taken into account.

3.13 THERAPIE

Wir betonten bereits: So notwendig die Möglichkeit einer Frühdiagnose der CJK ist, so wenig Konsequenzen hätte sie im Augenblick noch für das THERAPEUTISCHE Vorgehen. (163)

3.13.1 THERAPIE DER EXPERIMENTELLEN CJK

ASHER et al. (11) berichten von Therapieversuchen bei experimentell erzeugter CJK mit Cyclophosphamid, Antilymphozytenserum, Thymektomie, Splenektomie oder Interferon.

Dabei wird konstatiert, daß sämtlich hier aufgeführten Versuche, therapeutische Effekte zu erzielen, bislang erfolglos geblieben sind.

3.13.2 THERAPIE DER SPORADISCHEN CJK

Sowohl BRAHAM et al. (19) als auch SANDERS und DUNN (149) berichteten über eine Besserung in drei Fällen durch die Gabe von AMANTANDINE. Jedoch war die Diagnose der CJK in diesen Fällen nicht histopathologisch gesichert, und weitergehende Therapieversuche mit Amantandine konnten die Wirksamkeit dieser Substanz NICHT bestätigen. (Vgl. auch 140)

Ebenso mit Amantandine war ein Therapieversuch in einem Fall von ROSENTHAL et al. (146) gemacht worden, jedoch nicht erfolgreich: "Even with doses up to 600 mg/day, we were unable to detect improvement."

Die Ineffektivität dieser Substanz bestätigt auch HERISHANU. (86)

Schließlich muß noch der Versuch von GOLDHAMMER et al. (79) erwähnt werden: "Treatment with idoxuridine was ineffective in one case in which electronmicroscopy of brain biopsy material supported the diagnosis." (143)

4 ZUM UNTYPISCHEN VERLAUF DER CJK: DAS
KLINISCHE SPEKTRUM UND SEINE VARIANTEN

4.1 VORBEMERKUNG

Im folgenden werden die KLINISCHEN BESONDERHEITEN im Verlauf der CJK zusammenfassend dargestellt. Hierbei wird sich zeigen, daß die Klassifikation der CJK durch KIRSCHBAUM in drei Stadien (102) zwar wesentlich zur Klärung und Systematisierung des Verlaufs der Krankheit erbringt; jedoch nur vorbehaltlich der zahlreichen Abweichungen und Eigenarten, die die Literatur in diesem Zusammenhang aufführt, ein klares Kriterium für Verdacht und Diagnose der CJK sein kann.

In diesem Sinne widersprechen die nun dargelegten Fakten zwar nicht der Stadieneinteilung durch KIRSCHBAUM; jedoch muß sie im Kontext der verschiedenen UNTYPISCHEN VERLAUFSFORMEN der CJK im klinischen Alltag immer wieder problematisiert und in Frage gestellt werden, um auch solche Fälle rechtzeitig erkennen zu können, die nicht in diesem Zusammenhang einzuordnen sind.

4.2 DER BEGINN DER CJK

Hinsichtlich des Beginns der CJK ist ein allmählicher bis schleicher Anfang charakteristisch.

MATTHEWS et al. (126) zufolge gibt es jedoch Ausnahmefälle, die schwer definierbar sind, weil nur banale oder fluktuierende Gemütsveränderungen vorliegen, d. h., daß in solchen Fällen der Krankheitsbeginn uncharakteristisch ist.

Andererseits gibt es auch Fälle mit AKUTEM Beginn, der die Patienten "schon eine Woche nach Einsetzen der Symptome ins Bett zwingt". (163)

BROWN et al. (21, 22) geben in ihrer Arbeit über die CJK in Frankreich sechs Fälle an, in ihrer Studie 11 % an Erkrankungen,

die nicht schleichend, sondern ABRUPT begannen, und zwar "for example (with) an attack of vertigo or the sudden appearance of diplopia".

4.3 BESONDERHEITEN DES INITIALSTADIUMS ¹⁾

Im folgenden werden die der Literatur zu entnehmenden Besonderheiten, das Prodromalstadium betreffend, zusammengefaßt; und zwar sowohl im Hinblick auf ein Fehlen dieses Stadiums überhaupt als auch hinsichtlich atypischer Anfangssymptome.

GALVEZ et al. beschreiben insgesamt sechs von 73 Fällen, die ein Prodromalstadium in Sinne von KIRSCHBAUM überhaupt vermissen ließen. Die Krankheit begann dann "akut, mit schweren neurologischen Ausfällen". (68)

4.3.1 DEPRESSION ALS VORSYMPTOM

1. GALVEZ et al. berichten ferner von einem Fall mit DEPRESSIVEM Beginn (68): Die Patientin (Fall 8 von GALVEZ) stand jahrelang unter Antidepressiva, ehe die CJK zum Ausbruch kam. "Eine andere 'depressive' Patientin war sogar in einem psychiatrischen Landeskrankenhaus hospitalisiert und wurde mit Antidepressiva behandelt.

2. FATTOVICH (49) berichtet von einem ähnlich gelagerten Fall, bei welchem die depressiven Erscheinungen um Jahre der Ataxie, der optischen Agnosie und den Paresen, die schließlich den klinischen Beginn der Erkrankung markierten, vorausgegangen waren.

¹⁾ Vgl. hierzu auch (150)

3. GOLDHAMMER et al. (79) beschreiben von sechs Fällen einen, bei welchem ein Jahr vor dem tatsächlichen Beginn der CJK eine "depressive illness" bestand, die allerdings unklar geblieben war.

4.3.2 BEGINN MIT UNCHARAKTERISTISCHEN SYMPTOMEN

1. BROWN et al. (21) geben (allerdings nicht quantifiziert) eine Reihe von Fällen an, die mit ungewöhnlichen Symptomen begannen; sie führen in diesem Zusammenhang folgendes an: "decrease in visual acuity, diplopia, vertigo, headaches, and isolated paresthesia or paresis."

2. MATTHEWS (126) berichtet von einer 66 Jahre alten Patientin, die im Juli 1975 stationär aufgenommen worden war; neun Wochen vorher hatte sie "red, watering eyes" bekommen. "She was thought to have haemorrhagic conjunctivities and her eye symptoms responded to chloromycetin. After that she had aches and pains in her arms and legs and her vision gradually deteriorated. In the three weeks before admission her vision deteriorated more rapidly."

3. MASTERS und RICHARDSON (120) berichten von einem von 21 Fällen (d. h. Fall 1 in dieser Studie), der sechs Monate vor dem tatsächlichen Beginn der CJK ein Parkinson-ähnliches Syndrom entwickelte.

4. ROOS et al. (145) geben zwei Fälle von insgesamt 47 an, welche durch "disturbances of higher cortical function" als Initialsymptom imponierten; dies hätte den klinischen Verlauf für eine Reihe von Monaten dominiert.

5. Es ist von Wichtigkeit, im Zusammenhang der Besonderheiten im Rahmen der Prodromalphase der CJK darauf hinzuweisen, daß GOMORI et al. (80) zufolge die CJK auch ISOLIERT mit einer CEREBELLAREN SYMPTOMATIK beginnen kann. Die Autoren beschreiben in diesem Rahmen drei Fälle, die klinisch in dieser Weise begannen.

6. Ebenso weisen auf einen Beginn mit rein cerebellarer Ataxie ROSENTHAL et al. (146) hin und führen hierzu aus: "... ataxia has not only been associated with ragged-red myopathy, but can also be the PREDOMINANT INITIAL SIGN of CJK."

7. Objektive Sensibilitätsstörungen sind im Stadium I ausgesprochen selten, doch werden sie beschrieben (23, 163), "was zum Teil mit der Unmöglichkeit einer genauen Prüfung bei diesen Patienten zusammenhängt". (163)

4.4 BESONDERHEITEN DES STADIUMS DER MANIFESTEN NEUROLOGISCHEN UND PSYCHIATRISCHEN SYMPTOME

Wie im Kapitel 3.6 beschrieben, gibt die Kombination von präseniler Demenz, Myoklonien und pyramidaler wie auch extrapyramidaler Symptomatik die Rechtfertigung dafür, vom Vorliegen einer CJK zu sprechen.

Dennoch gibt es auch im Stadium II der CJK Fälle aus der Literatur, die diese Symptome nicht oder nur teilweise in ihrem Verlauf aufweisen. Differentialdiagnostische Probleme ergeben sich gerade in solchen Fällen.

Wir geben nun jene Fälle der Literatur im folgenden wieder.

Beispielhaft gelten hier die Fälle, die GALVEZ mit dem "low-pressure Hydrocephalus (68), der Pickschen Krankheit (vgl. auch 22, 145) und der Alzheimerschen Erkrankung (vgl. auch 90, 145) auführt.

4.4.1 ALLGEMEINE BESONDERHEITEN

1. Nach TOSI et al. (163) können im Rahmen der Störungen der Spontanmotorik, die häufiger in Form einer axial betonten Rigidität als einer Spastizität bestehen, zuweilen auch dystonische Körperhaltungen und choreiforme, seltener athetoide Bewegungen auftreten. BROWN et al. (22) berichten von zwei Fällen mit "choreo-athetoid movements".

2. Denselben Autoren zufolge (22), werden im Stadium ausgeprägter pyramidaler und extrapyramidaler Störungen ausnahmsweise auch SPASTISCHE MONO- UND TETRAPARESEN beobachtet, wo sonst eine Hyperreflexie dominierend ist.

3. GALVEZ et al. (68) zufolge, gelten zwar Störungen des Gesichtssinns (62,5 %), cerebelläre Zeichen (55 %) und epileptische Anfälle (30 %) als nicht obligat, aber dennoch als relativ häufig ¹⁾. Zu den Besonderheiten aber zählen im Stadium II Störungen des Symbolerkennens, eine Amytrophie, ophtalmoneurologische Syndrome oder Sensibilitätsstörungen.

4. BROWN et al. (22) berichten im Zusammenhang von "lower motor neuron signs", die einschließlich Faszikulationen und Amytrophie in einer mehr distalen Verteilung häufig sind, von einem Fall, bei welchem diese Störungen beobachtet wurden, "before an advanced stage of the disease" erreicht war.

5. GOLDHAMMER et al. (79) schließlich geben einen Fall an (d. h. Case 4 in ihrer Untersuchung), der über abdominelle Beschwerden klagte.

¹⁾ In bezug auf diese Angaben von GALVEZ et al., geben BROWN et al. nur eine Häufigkeit von 9 % epileptischer Fälle an, vorwiegend vom Grand-mal-Typ; als Ausnahme gelten dabei zwei Fälle: "1 patient had jacksonian seizures, and 1 patient developed partial continuous epilepsy." (22)

4.4.2 ZUR KLINIK DER DEMENZ

Im folgenden werden diejenigen Fälle wiedergegeben, bei welchen eine Demenz entweder unter besonderen Umständen auftrat, oder aber vollkommen fehlte.

Solche Fälle sind deshalb von besonderer Bedeutung, weil die Diagnose sich auf diesen Eckpfeiler - neben Myoklonus und pyramidale und extrapyramidale Störungen - der Klinik im ausgeprägten Krankheitszustand der CJK nicht selten stützen muß.

1. BROWN et al. (22) beschreiben von insgesamt 127 Fällen insgesamt acht Fälle, bei welchen die Demenz fehlte; allerdings deshalb, weil sich bei diesen Patienten ein Mutismus entwickelte, "before signs of dementia could be appreciated".

2. KIRSCHBAUM (102) beschreibt in seiner Arbeit zwei Fälle (i.e. Fall 44 und 59), bei welchen die Demenz zwar klinisch sich entwickelte, aber allerdings erst im Stadium III, also dem TERMINAL-STADIUM der CJK.

3. ROSENTHAL et al. (146) berichten in ihrer Arbeit über die familiäre Form der CJK von zwei Fällen in der "W"-family, die keine Demenz im klinischen Verlauf zeigten: "Member III-29 had a slowly progressive deterioration of motor function and some mild sensory abnormalities, BUT NO DEMENTIA; ... member IV-57 has severe cerebellar dysfunction WITHOUT DEMENTIA." Vergleiche hierzu die folgende Graphik.

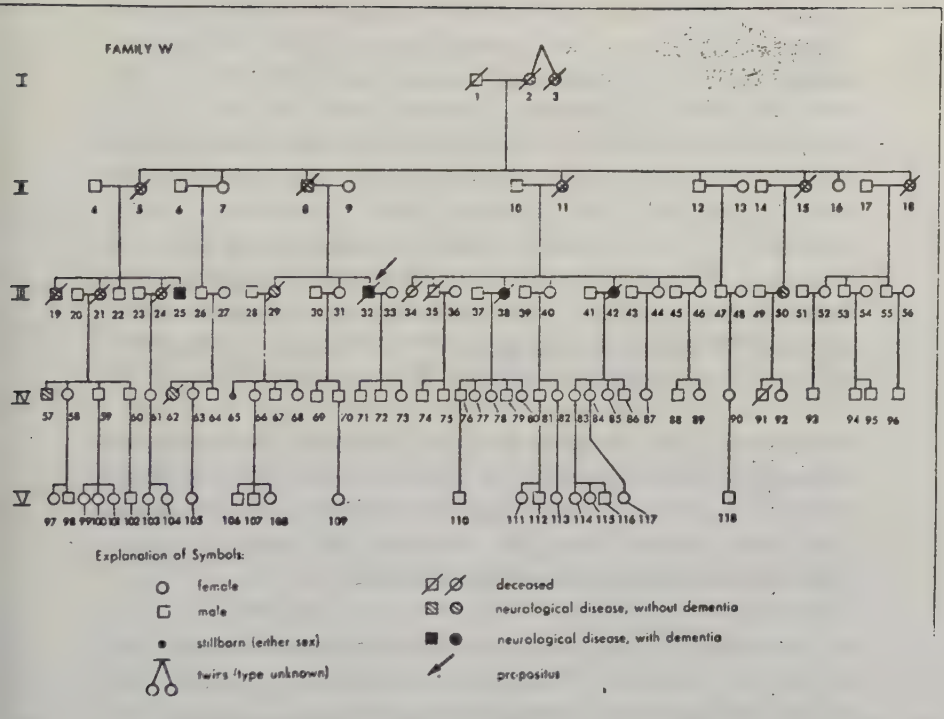


Abb. 7 Pedigree of "W" family.

4.4.3 ZUR KLINIK DER MYOKLONIE

Zur Klinik der MYOKLONIE, ein weiterer Eckpfeiler der Diagnose der CJK, lassen sich aus der Literatur folgende Besonderheiten entnehmen:

1. Zum Problem der AUSLÖSUNG von Myoklonien ist festzustellen, daß sie sich in der Regel durch äußere Stimuli verschiedener Art

steigern lassen. TOSI et al. (163) beschreiben - allerdings ohne Quantifizierung - Fälle, bei welchen die Myoklonien sich aufgrund äußerer Stimuli nicht steigerten, sondern ABSCHWÄCHTEN.

2. BROWN et al. (22) schreiben von Myoklonien, die manchmal "were subtle and transient, and rarely they did not occur spontaneously but had to be elicited by means of starting or tapping manœuvres ...". Die meisten anderen abnormen Bewegungsmuster seien zum Beispiel ein Tremor oder choreiforme Bewegungsabläufe gewesen; aber auch nicht weiter klassifizierbare Bewegungsstörungen seien zu beobachten gewesen: "Such movements were noted in the absence of myoclonus in only 6 % of the patients."

3. SCULLY et al. (154) beschreiben einen Fall, bei welchem die Abwesenheit eines Myoklonus (und die von visuellen Symptomen) das einzige gewesen sei, was gegen eine Diagnose der CJK gesprochen hätte. Dennoch mußte aber von einer CJK ausgegangen werden; die Pathologie des Falles bestätigte dies.

4. Schließlich ist noch die grundlegende Meinung von FISHER (53) zu nennen, nach welcher diese Zeichen anfänglich entweder vollkommen fehlen können, oder aber so diskret sind, daß sie unter Umständen überhaupt übersehen werden können.

4.4.4 SONSTIGE BESONDERHEITEN DES STADIUMS DER MANIFESTEN NEUROLOGISCHEN UND PSYCHIATRISCHEN SYMPTOME

Es sei schließlich noch auf einen Fall hingewiesen, den GOLGHAMMER et al. (79) berichten: Es handelt sich um einen Patienten. "with an apparent cerebellar syndrome. We failed to find histological changes in the cerebellum in this case, although these have been reported ... The 'cerebellar' symptoms could therefore possibly have been due to frontal lobe disease."

4.5 BESONDERHEITEN DES TERMINALSTADIUMS

TOSI et al. (163) bemerken in diesem Zusammenhang, daß es Fälle der CJK gibt, die unter Umständen schon sterben, bevor das TERMINALSTADIUM erreicht ist; also bevor eine Dekortikations- oder Dezerbrationshaltung sich klinisch entwickelt haben.

4.6 ZUSAMMENFASSUNG

BROWN et al. (22) beschreiben hinsichtlich der klinischen Trias, die den gewöhnlichen Verlauf der CJK repräsentiert, daß die CJK in bezug zu seinen evaluierten Fällen fern davon sei, in solchen stereotypisierten Bahnen zu verlaufen; und daß "almost every neurological sign or combination of signs has been described in individual reports of patients with the disease."

Eine multifaktorielle Analyse der klinischen Charakteristika wurde deshalb für insgesamt 124 Fälle von BROWN et al. unternommen, die folgende Frequenz aufweisen.

TABELLE 18

Symptom Combinations Occurring at Least as Frequently as the Triad of Dementia, Myoclonus, and a Positive EEG in 124 Consecutive Verified Cases of CJD 1) (22)

Dementia	Any Form of Mental Deterioration *	Myoclonus	Positive EEG	Other Neurological Signs			Frequency of Occurrence (%)	Probability Level **
				Pyramidal	Extra-pyramidal	Cerebellar	Visual	
X		X	X				61.5	
X		X					77.8	0.01
X			X				69.7	> 0.05
	X	X	X				68.0	> 0.05
	X	X					85.2	0.001
	X	X	X				76.2	0.05
	X	X		X	X	X	75.4	0.05
	X	X		X	X	X	75.4	0.05
	X		X	X	X	X	66.4	> 0.05
	X		X	X	X	X	68.0	> 0.05
	X	X or	X	X	X	X	82.0	0.001
	X	X or	X	X	X	X	82.8	0.001
	X			X	X	X	89.3	0.001

* Dementia, behavioral abnormalities, or disorders of higher cortical function.

** Probability level of difference between symptom combinations and the triad of dementia, myoclonus, and a positive EEG.

1) BROWN et al. heben in diesem Zusammenhang hervor, daß solche Symptomkombinationen ebenso häufig seien wie die Klinik der typischen Triade. (22)

4.7 BESONDERHEITEN DER KRANKHEITSDAUER

Im folgenden sollen diejenigen Fälle aus der Literatur beschrieben werden, die in ihrem VERLAUF, d. h. in ihrer DAUER im besonderen abweichen von den durchschnittlichen Fällen; hierbei geht es um Patienten, die entweder besonders kurz oder aber besonders lange an der CJK litten, bevor sie starben.

4.7.1 FÄLLE MIT BESONDERS LANGEM VERLAUF

Das durchschnittliche Intervall zwischen dem ersten Symptom und dem Tod liegt in der Literatur in 50 % der Fälle unter neun Monaten; in 90 % der Fälle unter zwei Jahren. (163)

1. Nur 19 % der von MATTHEWS et al. (126) beschriebenen Fälle und 29 % der von KIRSCHBAUM (102) überlebten länger als ein Jahr.
2. Von den 135 Patienten von MAY (129) überlebten 12, also insgesamt nur 9 % während zwei bis sechs Jahren und nur zwei länger als sechs Jahre.
3. BROWN et al. (21, 22) beschreiben einen Patienten mit einem besonders langen Verlauf über sechs Jahre, der gleichzeitig mit der Alzheimerschen Krankheit an CJK starb. ¹⁾
4. Ebenfalls BROWN et al. (22) berichten von acht Patienten, deren klinischer Verlauf zwischen zwei und zehn Jahren betrug. Obwohl kein klinischer Subtyp ausgemacht werden konnte, hatten die Patienten dennoch eine Gemeinsamkeit:

¹⁾ Die Kombination von CJK mit der Alzheimerschen Krankheit wurde in der Literatur sechsmal beschrieben. Einmal von JERVIS et al. (98), zweimal von TRAUB et al. (166), zweimal von GACHES et al. (57) und eben einmal von BROWN.

Alle acht Fälle zeichneten sich durch eine relative Stabilität der Phase I der CJK aus; es gabe eine "relative stability of the initial clinical syndrome over a comparatively long period before additional neurological abnormalities appeared." (22)

So gab es bei dem Patienten mit dem kürzesten Verlauf der acht Fälle als einziges Symptom über die Dauer von 12 Monaten hinweg ein 'disequilibrium', während der Patient mit dem längsten Verlauf über die Periode von 10 Jahren Dauer lediglich an einem nur sehr langsam progredienten Gedächtnisverlust litt.

5. ROOS et al. (145) berichten von zwei Patienten, die im Zusammenhang mit den 47 untersuchten Fällen die längste Krankheitsdauer von mehr als 36 Monaten aufwiesen. Diese Patienten (R.N. und W.N.) "each had signs of lower motor neuron involvement; in both cases these signs preceeded the onset of profound mental and physical deterioration." ¹⁾

6. MASTERS et al. (120) berichten von einem Fall (i.e. case 16), der mit insgesamt 36 Monaten die längste Krankheitsdauer zeigte. Dieser Patient war nach einem anfänglich rapiden Verfall höherer kortikaler Funktionen für insgesamt zweieinhalb Jahre in einer Entzündungsstarre verblieben.

¹⁾ Andere Autoren haben hierbei die Vermutung geäußert, daß Fälle von CJK mit Affektion niedriger Motoneuronbeteiligung insgesamt einen längeren klinischen Verlauf aufwiesen als die anderen. Vgl. (145)

4.8 BESONDERHEITEN IM RAHMEN DER DIAGNOSE DER CJK

Zu besonderen Schwierigkeiten der Differentialdiagnose können die AMYOTROPHISCHE Form und die ZEREBELLÄRE Form der CJK Anlaß geben.

Die amyotrophische Form ist zeitweise sehr schwer zu unterscheiden von der amyotrophischen Lateralsklerose, zumal auch hier oft ein psychischer Abbau beobachtet werden kann.

Hierzu führen TOSI et al. (163) aus:

"Leidet ein Patient an einem kombinierten Befall des I. und II. Motoneurons, so ist nach MATTHEWS (126) eine amyotrophische Lateralsklerose wahrscheinlich, wenn die Demenz im Spätstadium auftritt, dagegen eine CJK, wenn sie in einem früheren Stadium oder als Leitsymptom vorliegt. Es sei auch auf die Häufigkeit extrapyramidaler Zeichen bei der amyotrophischen Form hingewiesen. In Grenzfällen ist eine sichere Differenzierung unmöglich, weil die amyotrophische Form zuweilen über mehrere Jahre verläuft und erst spät mit einer Demenz einhergeht, während Myoklonien und das typische EEG relativ selten vorliegen.

Eine isolierte zerebelläre Ataxie mit oder ohne Demenz kommt in 10 % der Fälle von CJK im Anfangsstadium vor. Unter den 22 Patienten von GOMORI et al. (80) zeigten 6 bei der ersten Konsultation keine dementen Züge. In diesen Fällen ist offensichtlich die ganze Differentialdiagnostik einer im Erwachsenenalter auftretenden zerebellären Ataxie in Betracht zu ziehen, und erst der weitere Verlauf kann den Schlüssel zur Diagnose einer CJK liefern.

Was die extrapyramidale Symptomatik betrifft, so können Formen von M. PARKINSON, mit Überwiegen von RIGOR und DEMENZ, die progressive supranukleäre Paralyse und striatonigrale Degeneration zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten Anlaß geben."

4.9 BESONDERHEITEN BEIM LABOR UND LIQUOR

1. JELLINGER et al. (97) berichten im Zusammenhang der KONJUGALEN Form der CJK von zwei Patienten, bei welchen die Zellzahl und das Eiweiß im Liquor normal waren.

In der Liquor-Elektrophorese allerdings zeigte sich eine Erniedrigung der β - und γ -Globuline, ein erhöhtes Albumin und schließlich ebenfalls eine Erhöhung der α_1 -Globuline.

2. Während der Liquorbefund der Literatur gemäß meist normal ist, liegt in etwa 10 bis 15 % der Fälle eine Erhöhung der Liquorproteine bis zu 120 mg % vor. (156, 166)

3. HYMAN et al. (nach 163) beschreiben einen CJK-Fall, bei welchem alle Blutwerte normal waren mit Ausnahme des Serumcalciums, das bis zu einer Höhe von 4,6 mmol anstieg. Hierzu führt er aus: "The calcium abnormalities were an additional red herring and were never properly explained." Die Autopsie ergab in diesem Zusammenhang keine parathyreoidale Tumore noch metastatische Kalzifizierungen noch entsprechende Veränderungen in der Niere. Auch die Knochen waren vollkommen normal.

Das EEG betreffend, gibt es in der Literatur nur geringe Anhaltspunkte für Besonderheiten. Hier verweisen wir auf die entsprechenden Stellen in der Literatur. (79, 145, 163)

4.10 BESONDERHEITEN IM RAHMEN DER PATHOLOGIE

MAKROSKOPISCH besteht in seltenen Fällen eine massive Atrophie von Hemisphären und Zerebellum; dies war zum Beispiel bei einem von TOSI et al. (163) berichteten Fall kennzeichnend. Des weiteren sind hierbei auch ausnahmsweise die Hinter- und Seitenhörner betroffen, statt - wie es die Regel ist - die Vorderhornzellen.

1. Histopathologisch haben JELLINGER et al. (96) auf die Beziehung zwischen der Schwere der klinischen Erscheinungen und der der fokalisierten neuropathologischen Befunde im Rahmen der ataktisch-zerebellaren Form der CJK hingewiesen. TOSI et al. aber führten dazu aus, daß es gelegentlich auch zu einer erheblichen Diskrepanz zwischen Klinik und Pathologie bei solchen Fällen kommen kann. (163)

2. PAS-POSITIVE PLAQUES werden im Gegensatz zu der Alzheimerschen Erkrankung bei der CJK nur in den seltensten Fällen gefunden. Unter anderem fanden solche Plaques im Material von CJK-Patienten: HIRANO et al. (89), die zwei ältere Patienten untersuchten, ferner CHOU (38) und ADAMS (2).

3. GALVEZ et al. (68) geben in ihrer Untersuchung hinsichtlich der SPONGIOSE einen Fall an, bei welchem in der Ausnahme diese nur HERDFÖRMIG war. Hinsichtlich der Verluste an Neuronen, die am häufigsten in der Vermis gefunden werden konnten, beschreiben die Autoren einen Fall (i.e. Fall 13), bei welchem diese Veränderungen im Cerebellum allerdings extrem ausgeprägt waren: "... totaler Ausfall der granulären und der Purkinjezellen und ausgedehnte Spongiose, welche sogar die subcorticale weiße Schicht betraf."

4. GALVEZ et al. beschreiben ferner für ihr Krankengut nur insgesamt vier von 73 Fällen, bei denen vaskuläre Veränderungen der cerebralen Arterien gefunden werden konnten. Allerdings zeigten sich diese auch an Aorta, den Karotiden- und den Koronararterien. (68)

5. Schließlich ist die Arbeit von ROOS et al. in diesem Zusammenhang noch erwähnenswert, der bei vier von 47 Patienten abnorme histopathologische Veränderungen vorfand:

"G.S., who lived in West Virginia his whole life, had kurur-like PAS-positive plaques in the cerebellum. ... R.N.'s brain had more severe atrophy (950 grammes) and more prominent involvement of the white matter than is usually found with CJ disease; although some neurons were described as vacuolated, true status spongiosus was not observed. The brains (of two other patients), obtained at autopsy, had minimal status spongiosus. In J.O. there was anterior horn cell loss and gliosis in the spinal cord." (145

5 ZUR EPIDEMIOLOGIE DER CJK

5.1 VORBEMERKUNG

Nachdem bisher die grundlegenden Daten zum INFEKTIÖSEN CHARAKTER der CJK dargestellt wurden, folgen nun die der Literatur zu entnehmenden entscheidenden Fakten zur EPIDEMIOLOGIE der CJK. Dabei werden hinsichtlich der Parameter keine Differenzierungen vorgenommen, z. B. hinsichtlich der klinischen Subtypen. Allerdings ist eine wichtige Gruppe der CJK in diesem Zusammenhang ausgespart: nämlich die CJK-Fälle, die FAMILIALEN Charakter besitzen. Zu diesem Punkt folgen weiter unten gesondert deren epidemiologische Besonderheiten unter 7.2.3.

5.2 GESCHLECHTSVERTEILUNG

1. MAY, der in einem ersten großen Literaturüberblick von den Anfängen der CJK-Forschung bis einschließlich 1968 insgesamt 137 Fälle beschrieb, gibt an, daß Männer und Frauen gleichmäßig betroffen waren, und zwar 68 Männer und 69 Frauen aller CJK-Erkrankten. (129)
2. VAN ROSSUM berichtet von 52 Männern und insgesamt 63 Frauen. (167)
3. KIRSCHBAUM führt in seiner Arbeit 72 Männer und 78 Frauen auf. (102)
4. ROOS et al. geben insgesamt 28 Männer und 19 Frauen an; hierbei sind die Zahlen beider Gruppen ihrer Untersuchung zusammengefaßt. (145) ¹⁾

¹⁾ Bei Gruppe 1 handelt es sich um 12 Fälle insgesamt, die alle auf Affen exp. übertragen wurden. Gruppe 2 sind 35 Fälle, die nicht übertragen wurden bislang.

5. GOLDHAMMER et al. geben eine Geschlechtsverteilung von 1 : 1 an. (79)

6. MASTERS et al. zählen in ihrer epidemiologischen Studie insgesamt 1.435 Fälle auf; davon sind 611 Fälle aus der Literatur und 824 Klinik-Fälle aus den USA. Die Geschlechtsverteilung hier - wobei lediglich 94 Patienten ausgewählt worden waren - ergab 51 Männer und 43 Frauen. (124)

7. GALVEZ gibt in seiner CHILE-Studie, in welcher die Fälle von insgesamt 73 CJK-Patienten zwischen 1931 und 1980 behandelt werden, eine Geschlechtsverteilung von 35 Männern und 38 Frauen an. (68)

TABELLE 19

Geschlechtsverteilung

	Fälle insgesamt	Männer	Frauen
MAY	137	68	69
VAN ROSSUM et al.	115	52	63
KIRSCHBAUM	150	72	78
ROOS et al.	47	28	19
GOLDHAMMER et al.	6	3	3
MASTERS et al.	137	68	69
GALVEZ et al.	73	35	38

5.3 INZIDENZ

Hinsichtlich der Inzidenz der CJK sind folgende Daten der Literatur zu entnehmen:

1. MAY führt hierzu in seiner Übersicht über die Weltliteratur bis einschließlich 1968 aus:

"Close to 200 cases have been reported since 1920, and, of these, more than 100 were reported during the last ten years. More than 130 cases have been confirmed by postmortem examination or biopsy; SIEDLER & MALAMUD (156), among the postmortem material from their laboratory, were able to find 15 cases of this disease representing 12 per cent of all their cases of presenile dementia." (129; vgl. dazu auch 167)

2. KAHANA et al. geben in ihrer Untersuchung eine Inzidenz von 0,4 zu 1,9 pro Million an; ausgenommen der sehr hohen Inzidenz von 31,3 pro Million unter Juden, die von Lybien immigriert waren nach Israel. (99) ¹⁾

3. MATTHEWS beschreibt die Inzidenz unter 46 CJK-Fällen von England und Wales mit 0,09 pro Million. (127)

4. GAJDUSEK gibt für Schweden und Finnland eine Inzidenz von "at least 1.per million" an. (61)

5. FARMER et al. geben für BROOKLYN und STATEN ISLAND eine jährliche Inzidenz von 0,24 pro Million an. In diesem Zusammenhang ist aber interessant, daß im Vergleich zu dieser Zahl, die sich aus den Fällen zwischen 1959 bis 1975 ergibt, zwischen 1976 und 1977 die Inzidenz auf 1.8 pro Million erhöhte. Dazu führen FARMER et al. aus:

"We are not aware of the causes of this increase; it has occurred while our autopsy rate has fallen. It may be due to a heightened interest in the disease by neurologists and consequently a higher likelihood of diagnosis." (48)

¹⁾ HERZBERG et al. führen hierzu aus in (88): "KAHANA et al. investigated the incidence of CJD among Jews of different origin now living in Israel. They found a remarkably high incidence among Libyan Jews ... in contrast to other groups. Iraqi Jews had an incidence of 1.9 per million; Jews from western and central Europe, 1.0 per million; and native-born Israelis, also 1.0. - This finding may be related to the dietary habit of eating sheep's eyeballs, which are the gastronomic delicacy among Bedouin and Moroccan Arabs and also Lybians."

6. BROWN et al. geben für Paris eine Inzidenz von 1,1 pro Million an; die ländliche Umgebung von Paris allerdings weist eine bedeutend niedrigere Inzidenz von 0,25 pro Million auf. (21)

7. MAYER et al. geben für die ländliche Gegend der Tschechoslowakei eine Inzidenz von 10 Fällen pro Million an. (131)

8. MASTERS et al. geben für die USA eine Inzidenz von 0,25 pro Million an. (124)

5.4 DURCHSCHNITTSALTER BEI BEGINN DER CJK

Bezüglich des Durchschnittsalters bei Ausbruch der CJK können folgende Daten aus der Literatur entnommen werden:

1. MAY beschreibt in seinem Literaturüberblick bis einschließlich 1968 den frühesten Fall mit 21 Jahren. (129; vgl. auch 158) Der älteste Patient war bei Beginn der Erkrankung 79 Jahre alt. Mehr als 90 % der Fälle brachen zwischen dem 35. und 65. Lebensjahr aus. Das Durchschnittsalter der insgesamt 137 untersuchten bzw. berichteten Fälle lag bei 52,4 Jahren: (129)

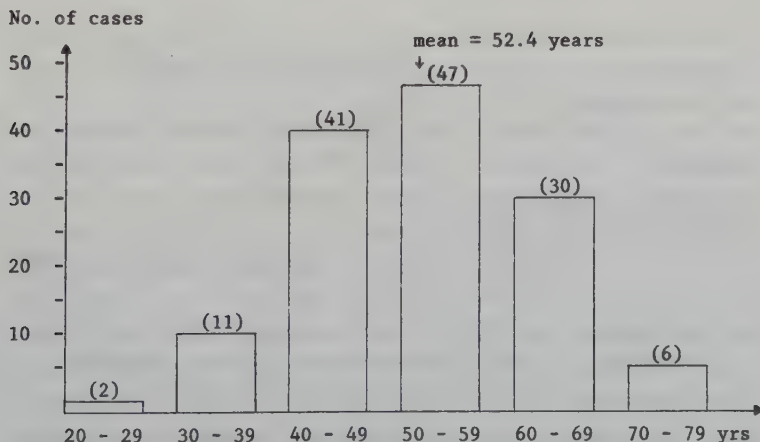


Abb. 8 Alter bei Beginn nach MAY unter 137 CJK-Fällen.

2. GOLDHAMMER et al. geben bei ihren sechs untersuchten Fällen den Beginn schwankend von 42 bis 79 Jahre an. (79)

3. ROOS et al. beschreiben das Durchschnittsalter für Gruppe 1 mit 57,9, für Gruppe 2 mit 54,5 Jahre. Drei Patienten allerdings bekamen die CJK vor ihrem 35. Lebensjahr; der jüngste mit 33. Zwei Patienten erkrankten erst mit 71 Jahren. (145)

TABELLE 20

Age of Onset or Disease (145)

Age	Number of Patients in		Groups 1 and 2 Combined
	Group 1	Group 2	
31 - 40	1	4	5 (11 %)
41 - 50	1	8	9 (19 %)
51 - 60	5	10	15 (32 %)
61 - 70	4	12	16 (34 %)
71 - 80	1	1	2 (4 %)
All ages	12	35	47 (100 %)
Average age of onset ± standard deviation	57.9 ± 9.0	54.5 ± 11.0	55.4 ± 10.7

4. MATTHEWS beschreibt für England and Wales ein Durchschnittsalter von 57 Jahren; bei einer Spanne von 34 bis 71 Jahren bei Krankheitsbeginn: (127)

TABELLE 21

Year of Onset of CJD (127)

Year:	1964	'65	'66	'67	'68	'69	'70	'71	'72	'73
Number of cases:	4	1	4	1	7	4	6	7	4	8

5. BROWN et al. geben für Frankreich ein Durchschnittsalter von 60 (± 9) Jahren an. Hierbei war die Mehrzahl der Fälle zwischen 55 und 75 Jahre alt "and ... the peak frequency occurred in the 60- to 64-year age group:" (22)

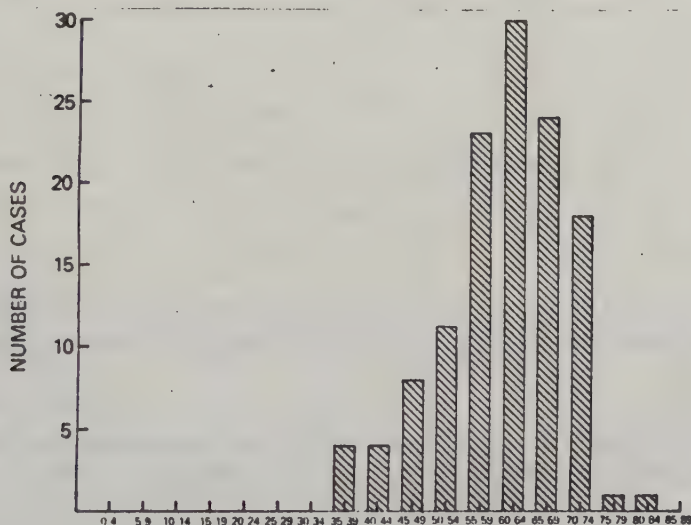


Abb. 9 nach BROWN und CATHALA (124 Fälle) (22)

5.5 MITTLERE DAUER DER CJK

Im Folgenden werden die Daten zur MITTLEREN DAUER der CJK wiedergegeben. Dabei liegt offenbar eine Beziehung zum klinischen Typ vor; der Vollständigkeit halber wird am Ende dieses Abschnitts noch einmal kurz zu diesen Beobachtungen von KIRSCHBAUM eingegangen. (102)

1. MAY gibt für die untersuchten 135 Patienten eine Dauer von einem Monat bis zu sechs Jahren an. "Over 90 per cent of all cases die within two years, and about half of all cases survive less than nine months. A course of more than six years is exceptional." (129)

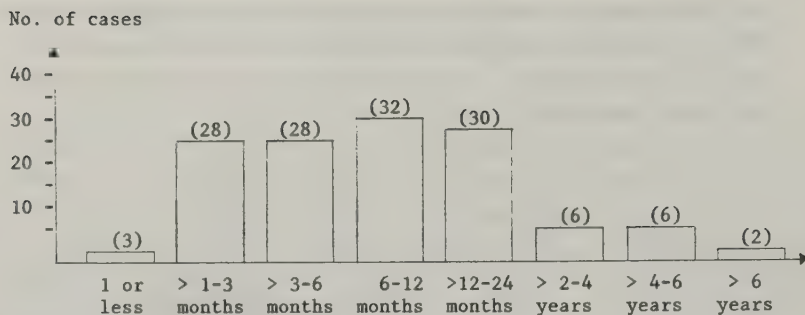


Abb. 10 Nach MAY (135 Fälle). (129)

2. Nur 19 % der von MATTHEWS (127) und 29 % der 150 Fälle - von KIRSCHBAUM (102) analysiert - überlebten länger als ein Jahr.

3. BROWN et al. beschreiben, daß von 56 Fällen zwei Drittel zwischen dem 2. und 5. Krankheitsmonat starben. (21)

4. MASTERS et al. errechneten eine Durchschnittsdauer der CJK von 7,3 Monaten; dabei waren Schwankungen von 1,5 bis 55 Monaten zu beobachten. (124)

5. Der Vollständigkeit halber soll noch die Differenzierung der Dauer bezüglich der spezifischen klinischen Manifestation erwähnt werden, die KIRSCHBAUM zufolge folgendermaßen besteht:

TABELLE 22

Einteilung von 150 Fällen nach den klinischen Manifestationen und der durchschnittlichen Krankheitsdauer (n. KIRSCHBAUM 1968 (163))*¹⁾

	Schwerpunkt des Befalls	Häufigkeit	Durchschn. Dauer
Diffus-zerebraler Typ	Kortex, Basalganglien-Mitbefall von Thalamus, Mesencephalon, Zerebellum	48 %	7 Monate
Heidenhain-Typ	Okzipito-parietaler Kortex, agnostisch-visuell-dyskinetisches Syndrom	18 %	9 Monate
Jakobscher Typ (Spastische Pseudosklerose)	Frontokortikale, pyramidal-extrapyramidale Störungen	14 %	16 Monate
Amyotrophische Form (Jakobscher Typ mit Muskelatrophien)	Pyramidenbahn, Vorderhorn, Mitbefall der Basalganglien	20 %	24 Monate

* Darüber hinaus kann eine ataktisch-zerebelläre Form, die 10 - 17 % aller Fälle ausmacht, abgegrenzt werden.

¹⁾ Hierzu führen TOSI et al (163) aus:

"Die Krankheitsdauer hängt vom klinischen Krankheitstyp ab. Infolge der Vielfalt des klinischen Bildes und der großen Zahl von Übergangsfällen sind verschiedene Klassifikationen vorgeschlagen worden. Die Einteilung von KIRSCHBAUM scheint uns die einfachste und klar zu sein.

Am leichtesten ist die amyotrophe Form abzugrenzen, bei der sich der intellektuelle Abbau mit einer ALS-ähnlichen Symptomatik verbindet, wobei ein Parkinsonismus hinzukommen kann, Myoklonien aber meist fehlen. Aufgrund neuerer Gesichtspunkte wird die Zugehörigkeit dieser Form zur CJK in Zweifel gezogen.

Mit einer Krankheitsdauer von durchschnittlich 24 Monaten, gelegentlich aber bis zu 4 Jahren und mehr, hat die amyotrophe Form den langsamsten Verlauf. Ihr steht die diffus-zerebrale Form mit durchschnittlich 7 Monaten als schnellster Verlaufstyp gegenüber. Eine Zwischenstellung nehmen die (Fortsetzung der Fußnote siehe nächste Seite.)

5.6 JÄHRLICHE MORTALITÄTSRATEN

Bevor wir die Daten zur JÄHRLICHEN MORTALITÄTSRATE in den verschiedenen Ländern aufführen, soll zunächst die von BROWN und CATHALA durchgeführte Bestimmung der Altersverteilung beim Tod durch CJK wiedergegeben werden. Wichtig hierbei ist der abrupte Fall der Frequenz nach der Gruppe der 70- bis 74jährigen Patienten, die an CJK starben: (23)

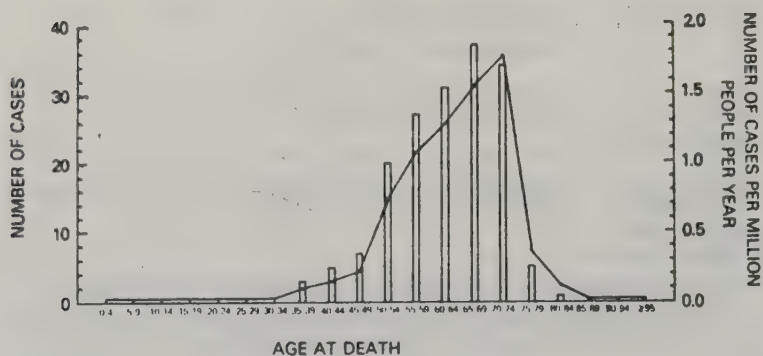


Abb. 11 Age distribution at death (bars) and annual mortality rates in 4-year age groups (line) of 170 patients dying of CJD in France in the decade 1968 - 1977. (23)

(Fortsetzung Fußnote)

Heidenhainsche okzipito-parietale Form und die Jakobsche frontal-extrapyramidale Form ein.

Der Vorschlag von GOMORI et al. (80) und JELLINGER et al. (96), eine weitere, ataktische-zerebelläre Form abzugrenzen, scheint uns gerechtfertigt. Sie soll 10 - 17 % aller Fälle ausmachen."

1. BROWN und CATHALA geben darüber hinaus eine jährliche Mortalitätsrate von 0.32 Fällen pro Million Einwohner für Frankreich im Zeitraum von 1968 - 1977 an. (23)

Es ist dabei von Bedeutung, daß eine höhere jährliche Mortalitätsrate sich für Paris im Gegensatz zu Frankreich insgesamt ergibt, nämlich 0,69. (23)

Dies läßt sich auch für andere Länder konstatieren: In den USA liegt sie insgesamt bei 0,26, während in Boston die Rate 0,43 beträgt: (124)

TABELLE 23

Estimate of Mortality Rate from CJD in the United States, 1973 to 1977. (124)

Year	Cases in Literature	Cases Reported to this Laboratory	Total No. of Cases
1973	4	31	35
1974	1	35	36
1975	2	41	43
1976	0	70	70
1977	3	78	81
Total	10	255	265 *

* Based on the United States population of 203,211,926 from the 1970 census, the average number of cases of CJD in the five-year interval 1973 - 1977 was 53; this yields an estimated average annual mortality rate of 0.26 per million. When adjustment is made for the age of the population at risk (persons aged 18 years and over), the age-specific average annual mortality rate is 0.40 per million.

TABELLE 24

Estimate of Mortality Rate from CJD Occurring in the Urban Area of Boston, 1957 to 1976. (124)

Year of Death	No. of Cases of CJD	
1957	1	
1958	0	
1959	2	
1960	1	* The mean population of the urbanized area of Boston was 2,532,900 for the years 1960 - 1970 (based on 1960 and 1970 census figures). the 22 cases occurring in this twenty-year interval yield an average annual mortality from CJD of 0.43 per million (not adjusted for age).
1961	0	
1962	1	
1963	1	
1964	0	
1965	2	
1966	0	
1967	0	
1968	3	
1969	3	
1970	1	
1971	0	
1972	0	
1973	3	
1974	2	
1975	0	
1976	2	
Total	22 *	

3. In Chile beträgt die Rate insgesamt 0,31 Fälle pro Million, dagegen aber in Santiago 0,73. Vergleiche hierzu die Geographische Verteilung der CJK in Chile. (68) (Siehe nächste Seite.)

4. In Ungarn beträgt die Rate 0,2 pro Million, hingegen in Budapest 0,5. (109)

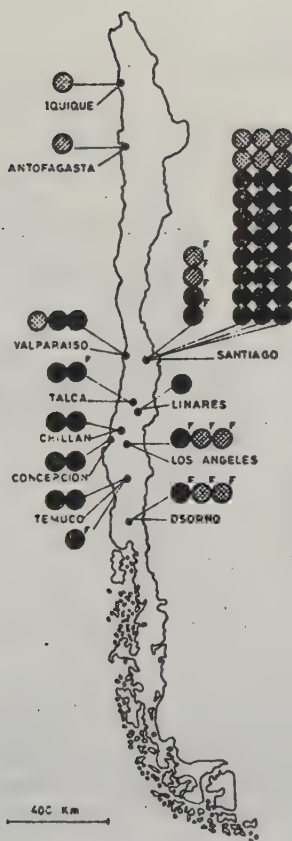


Abb. 12 Geographische Verteilung der 40 gesicherten und 15 wahrscheinlichen Fälle von Creutzfeldt-Jakobscher-Krankheit, die zwischen 1960 und 1980 in Chile diagnostiziert worden sind. Die schwarzen Kreise entsprechen den gesicherten und die gestreiften den wahrscheinlichen CJK-Fällen. Der Buchstabe 'F' bezeichnet den familiären Charakter eines Falles. (68)

TABELLE 25

Worldwide Occurrence of CJD (124)

	Cases of CJD Transmitted		Other Cases Reported to Our Laboratory	Cases Reported in the Literature ²	Total Number of Cases
	in Our Laboratory	in Other Laboratories ¹			
Australia	2		1	9	12
Austria			1	23	24
Belgium	1		6	10	17
Brazil	1			2	3
Canada	8		34	8	50
Chile			32	16	48
Colombia			9		9
Czechoslovakia		1	7	8	16
Egypt			1		1
Finland			11		11
France	12	(2)	117	78	207
Germany	1	1	22	59	83
Greece			1		1
Holland			1	6	7
Hungary			3	10	13
India			2	4	6
Indonesia				1	1
Iran			2		2
Ireland, Northern			1		1
Israel			12	29	41
Italy	1		25	38	64
Japan	1	2		52	55
New Guinea			1		1
Norway			1	5	6
Peru			2		2
Poland				42	42
Portugal				1	1
Romania				5	5
Senegal			1		1
South Africa		1	1		2
Spain			2	4	6
Sweden			1	5	6
Switzerland			20	9	29
Taiwan			1		1
Thailand				1	1
Tunisia			2		2
United Kingdom	10	3	33	74	120
United States	60	6 (2)	360	99	525
Uruguay				1	1
USSR				10	10
Yugoslavia				2	2
Total	97 ³	14 (4)	713	611	1,435

¹ Numbers in parentheses refer to transmissions also verified in our laboratory.

² Excluding cases also reported to our laboratory.

³ Includes three cases of atypical transmission.

6 ZUM EXPERIMENTELLEN INFEKTIONSMECHANISMUS
DER CJK:
TIEREXPERIMENTE UND IHRE ERGEBNISSE

6.1 DIE ENTDECKUNG DES INFEKTIÖSEN CHARAKTERS DER CJK DURCH GAJDUSEK 1968

1966 publizierten GAJDUSEK, GIBBS et al. die experimentelle Transmission von KURU auf Schimpansen: (62) Hirnsuspension von acht verschiedenen Patienten, die an KURU gestorben waren, wurde Schimpansen inokuliert; drei der Tiere erkrankten 18 bis 21 Monate später an einem Syndrom "astonishingly akin to kuru in man".

1968 veröffentlichten dieselben Autoren den erfolgreichen Versuch, den infektiösen Charakter der CJK experimentell nachzuweisen. (76)

Das infektiöse Material zur Inokulation entstammte einem 59 Jahre alten weißen Mann, der acht Monate lang an einer progressiven Hirnerkrankung gelitten hatte. Klinisch imponierten eine schwere DEMENZ und MYOKLONISCHE Reflexe.

Im Vergleich zur Biopsie, die einen status spongiosus der grauen Hirnsubstanz zeigte, erbrachte die Autopsie "(a) complete replacement of the spongy state by severe 'collapsed-appearing' atrophy of the cerebral cortex". (76)

GIBBS und GAJDUSEK (76) beschreiben weitergehende Einzelheiten zu ihrem Experiment wie folgt:

"The brain tissue obtained at surgical biopsy was immediately frozen at -70°C ; it was later homogenized to a 5-percent suspension (weight : volume) in phosphate-buffered physiological saline (pH 7.4). A single chimpanzee, A54, was inoculated intracerebrally into the left frontal cortex with 0.2 ml and intravenously with 0.3 ml of the 5-percent homogenate. ... Thirteen months after inoculation, chimpanzee A54 developed a progressive fatal neurological disease. ... In clinical appearance the disease in A54 bears some similarity to the syndrome of experimental kuru, but there are striking differences: somnolence, hemianopsia, and hemiparesis were seen in this animal ...

Preliminary PATHOLOGICAL FINDINGS in the brain of A54 were marked status spongiosus of the cerebral gray matter, with loss of nerve cells in the cortex and proliferation and hypertrophy of astrocytes, and moderate degeneration of the cerebellum. ... While such changes also occur in experimental kuru ..., there were other features not characteristic of kuru. ... These other features included marked proliferation of the micro.... ? throughout the cerebral cortex, some loss of Betz giant cells in the motor cortex and degeneration of the pontine nuclei, with neuronal loss and astrocytic reaction. In the cerebral cortex there were many large, rounded cells with pale cytoplasm often containing one ill-defined inclusion body. These cells resembled the large, pale cells seen in the brain of the human patient. The combination of clinical signs and pathological findings in the chimpanzee were so generally similar (with differences in detail) to those in the human patient that it seems very likely that animal and man were suffering from the same disease."

Die TIEREXPERIMENTELLEN ARBEITEN fanden ihre Fortsetzung durch GAJDUSEK in den folgenden Jahren nach 1968:

"... other species of nonhuman primates developed the disease: first, several species of New World monkeys with longer incubation periods than in the chimpanzee: and later, several species of Old World monkeys with yet longer incubation periods." (61)

Diese Ergebnisse faßt folgende Tabelle von GAJDUSEK zusammen:

TABELLE 26

Species of Laboratory Primates Susceptible to Subacute Spongiform Encephalopathies (61)

Primate	Incubation Periods (Months)			
	Kuru	C J D	Scrapie	T M E
Apes				
- Chimpanzee (<i>Pan troglodytes</i>)	10 - 82	11 - 71	(111)	+(72)
- Gibbon (<i>hylobates lar</i>)	+(10)			
New World monkeys				
- Capuchin (<i>Cebus albifrons</i>)	10 - 15	29 - 34		
- Capuchin (<i>Cebus apella</i>)	11 - 61	11 - 47.5	32 - 35.5	NT
- Spider (<i>Ateles geoffroyi</i>)	10 - 85.5	4 - 50	38	NT
- Squirrel (<i>Saimiri sciureus</i>)	8 - 50	5 - 41	8 - 63	8 - 13
- Marmoset (<i>Saguinus sp.</i>)	1.5- 36	18 - 54		
- Woolly (<i>Lagothrix lagothricha</i>)	33	21		
Old World monkey				
- African green (<i>Cercopithecus aethiops</i>)	18	33 - 49.5	(109)	
- Baboon (<i>Papio anubis</i>)	(114)	47.5		
- Bonnet (<i>Macaca radiata</i>)	19 - 27	(43)		
- Bushbaby (<i>Galago senegalensis</i>)	(104)	16		
- Cynomolgus macaque (<i>Macaca fascicularis</i>)	16	52.5- 60	27 - 72	
- Patas (<i>Erythrocebus patas patas</i>)	(120)	47 - 60.5		
- Pig-tailed macaque (<i>Macaca nemestrina</i>)	70	+(2)		
- Rhesus (<i>Macaca mulatta</i>)	15 - 103	43 - 73	30 - 37	17 - 33
- Sooty mangabey (<i>Cercocebus atys</i>)	+(2)	+(2) - 43		
- Stump-tailed macaque (<i>Macaca arctoides</i>)	(120)	60		13
- Talapoin (<i>Cercopithecus talapoin</i>)	+(1)	64.5		

Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die weiterführende Literatur. (63, 75, 110, 111, 112, 113, 114, 118, 124, 152, 174)

6.2 EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE BEZÜGLICH DER EIGENSCHAFTEN DES CJK-AGENS

Im Folgenden werden die Ergebnisse der experimentellen Arbeiten hinsichtlich der Eigenschaften des CJK-Virus zusammengefaßt.

Diese nach GAJDUSEK 'unkonventionell' genannten Aspekte sollen hinsichtlich physikalischer und chemischer Eigenarten dargestellt werden; dem folgt die Beschreibung biologischer, immunologischer und histopathologischer Eigenheiten.

6.2.1 PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN

Das Virus ist resistent gegen UV-Strahlen von 254 - 280 nm; ebenso gegen ionisierende Strahlen und Ultraschall. Feuchte Hitze bis 80 °C und Trockenhitze bis 160 °C werden toleriert wie auch Einfrieren auf -70 °C. Sieden in kochendem Wasser bewirkt nur eine unvollständige Inaktivierung. Autoklavieren bei 121 °C und 1,1 atü (= 15 psi) für 60 Minuten zerstört das Virus mit Sicherheit. (14)

6.2.2 CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN

Folgende Eigenschaften zeichnen das Virus CHEMISCH aus:

Resistenz gegen zahlreiche Enzyme, wie Proteasen (Trypsin, Pepsin) und Nukleasen. ... Formaldehyd, Alkohol 70 %, Methanolpräzipitation, Phenol 4 % bei 37 °C, Peracetessigsäure 2 %, Acetyl-äthylenimin, EDTA, Na-Desoxycholat, β -Propiolacton. Unvollständige Inaktivierung wird erreicht mit Perjodat (0,01 mol), organischen und alkoholischen Jodlösungen, Aceton, 2-Chloräthanol, Äther, KMnO_4 (0,002 mol), Harnstoff (6 - 8 mol), 5-N-NaOH, verschiedenen Salzlösungen und starken Detergentien. Zur Dekontamination eignen sich Natriumhypochlorit 5 % (Eau de Labarraque bzw. Eau

de Javel, das ursprünglich KClO₃ enthielt) und wahrscheinlich Phenol 90 %, falls sie mindestens 1 Stunde lang angewandt werden. (60)

6.2.3 BIOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Trotz dem extrem hohen Gehalt von 10^8 - 10^{10} infektiösen Einheiten pro Gramm infizierten Gehirns ist bis jetzt der direkte Nachweis des Agens nicht geglückt. Die wichtigsten Befunde seien kurz aufgezählt: Elektronenoptisch wurden keine sicheren Viruspartikel gefunden. Die Suche konzentrierte sich hauptsächlich auf scrapieinfizierte Mausgehirne. Die ziemlich einheitlich beschriebenen, parakristallinen Strukturen waren bemerkenswerterweise stets postsynaptisch gelegen und wiesen Durchmesser von 14 - 50 nm auf. (12). Die zur Identifizierung der vermutlich in die Membran eingebauten Viren besonders geeignete Gefrierbruchtechnik brachte keinen Aufschluß. (42) Ultrafiltration ergab Durchmesser des Kuru und CJK erzeugenden Virus von ca. 100 nm, des Scrapie-Virus von 30 - 40 nm. Beim Versuch der Virusreinigung mit verschiedenen Ultrazentrifugationstechniken sowie mit Gel-Elektrophorese der Proteine und Nukleinsäuren richteten sich die Bemühungen darauf, virusspezifische Komponenten vom <<Zelldetritus>> als Folge des pathologischen Prozesses zu unterscheiden. Endgültige Resultate stehen noch aus. (144) Die beim Sendai-Virus ausgeprägte Fähigkeit zur Zellfusionsinduktion in vitro fand sich in geringerem Maße auch bei Scrapie-, Kuru- und CJK-Hirnextrakten. Damit könnten die in vivo festgestellte Fusion von Neuronen mit Gliazellen bei Scrapie bzw. die Kernverdoppelung in Neuronen bei natürlichem und experimentellem Kuru erklärt werden. Wegen ihrer Unspezifität eignet sich die Methode allerdings nicht als diagnostischer In-vitro-Test. (100; vgl. auch 34)

6.2.4 IMMUNOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Der indirekte, serologische Virusnachweis ist - bisher vergeblich - folgendermaßen versucht worden: diverse Neutralisationstests, Komplementbindungsreaktion, Präzipitation, Gel-Diffusion, direkte und indirekte Immunfluoreszenz, endogenes Interferon und Zufuhr von exogenem Interferon, Nachweis von Immunkomplexen in verschiedenen Organen, Wirkung von Thym- und Splenektomie auf die Länge der Inkubationszeit.

6.2.5 HISTOPATHOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Der Krankheitsprozeß imponiert als herdförmige Degeneration der grauen Substanz im ganzen Zentralnervensystem. Die primär rein intrazelluläre Vakuolisierung (Zytoplasma, Neuropil) wird als pathognomonisch angesehen, weil sie licht- und elektronenmikroskopisch bei Mensch (Kuru, CJK), Schaf, Ziege und Nerz (Scrapie) sowie inokulierten Affen, Nagern usw. regelmäßig und in identischer Form vorliegt. Je nach Krankheitsdauer geht diese spongiöse Läsion in einen Status spongiosus über. Parallel dazu akzentuieren sich Ganglienzelluntergänge und astrozytäre Gliose. (120) Eindeutige entzündliche Reaktionen fehlen. Argyrophile Plaques, wie sie bei Kuru in 60 % hauptsächlich im Kleinhirn vorkommen, lassen sich bei 10 - 15 % der CJK-Patienten diffus verteilt nachweisen. Es überrascht nicht, daß man im Anschluß an die positiven Übertragungsversuche mit Kuru und CJK daran ging, die virale Genese von senilen bzw. Alzheimer-Plaques zu diskutieren. (173)

6.2.6 ZUSAMMENFASSUNG

Verändert nach GAJDUSEK et al. (61, hierzu auch 160), lassen sich die unkonventionellen Eigenschaften des Erregers folgendermaßen zusammenfassen:

TABELLE 27

Atypical Properties of the Unconventional Viruses (61)

Physical and Chemical Properties

Resistant to

- Formaldehyde
- β -Propiolactone
- EDTA
- Proteases (trypsin, pepsin)
- Nucleases (ribonucleases A und III. deoxyribonuclease I)
- Heat (80 °C); incompletely inactivated at 100 °C
- Ultraviolet radiation: 2540 Å
- Ionizing radiation (γ rays): equivalent target 150,000 daltons
- Ultrasonic energy

Atypical ultraviolet action spectrum:

2370 Å = 6 x 2540 Å inactivation

Invisible as recognizable viron by electron microscopy
(only plasma membranes, no cord and coat)

No nonhost proteins demonstrated

Biological Properties

- Long incubation period (months to years; decades)
- No inflammatory response
- Chronic progressive pathology (slow infection)
- No remissions or recoveries: always fatal
- "Degenerative" histopathology: amyloid plaques, gliosis
- No visible virionlike structures by electron microscopy
- No inclusion bodies
- No interferon production or interference with interferon production by other viruses
- No interferon sensitivity
- No virus interference (with more than 30 different conventional viruses)
- No infectious nucleic acid demonstrable
- No antigenicity
- No alteration in pathogenesis (incubation period, duration, course) by immunosuppression or immunopotentialization:
 - a) ACTH, cortisone
 - b) Cyclophosphamide
 - c) X-ray
 - d) Antilymphocytic serum
 - e) Thymectomy or splenectomy
 - f) "Nude" athymic mice
 - g) Adjuvants
- Immune B cell and T cell function intact in vivo and in vitro
- No cytopathic effect in infected cells in vitro
- Varying individual susceptibility to high infection dose in some host species (as with scrapie in sheep)

6.3 KONSEQUENZEN DER EXPERIMENTELLEN ERGEBNISSE FÜR DIE VERBREITUNGSMÖGLICHKEIT DER CJK AM BEISPIEL DER ÜBERTRAGUNGSWEGE

Im Folgenden werden die Ergebnisse der tierexperimentellen Arbeiten unter Einbeziehung von KURU und SCRAPIE hinsichtlich der Verbreitungsmöglichkeit der CJK erörtert. Dies soll am Beispiel der Übertragungswege geschehen.

6.3.1 AEROGENE INFEKTION

Die AEROGENE INFEKTION ist unwahrscheinlich. Beim Menschen wären mehr als nur zwei konjugale Fallmitteilungen zu erwarten. Eine Ansteckung gesunder Versuchstiere durch im gleichen Käfig befindliche kranke ist nur nach Bißverletzungen (Nerz!) erfolgt.

6.3.2 ORALE INFEKTION

Die ORALE INFEKTION ist für den Nerz gesichert. Die 1947 in Wisconsin USA erstmals in einer Nerzzucht aufgetretene <<transmissible mink encephalopathy>> konnte auf Verfütterung von scrapie-infiziertem Schaffleisch zurückgeführt werden. Auch in der freien Wildbahn erkrankten adulte Nerze nach Fressen infizierter Kadaver regelmäßig. Der gleiche Modus wurde für die erwähnten libyschen Juden postuliert, weil sie regelmäßig Schafhirn und -augen essen. Hätte sich diese Vermutung als richtig erwiesen, käme Scrapie als natürliches Reservoir für die CJK sehr wohl in Frage. In scrapie-verseuchten Gebieten Europas und Nordamerikas besteht aber keine erhöhte CJK-Morbidität. Lediglich drei Schafhirten sind in Frankreich erkrankt. (23) In Island, der Heimat der <<slow infections>>, war das Wiederauftreten von Scrapie nach jahrelangem freien Intervall von keiner Zunahme der CJK gefolgt. (142) Bei Kuru war es naheliegend, einen oralen Infektions-

weg anzunehmen, jedoch fielen entsprechende Inokulationsversuche bei Schimpansen (Kuruhirnhomogenate mit Magensonde appliziert) negativ aus bis zum Augenblick, da man die Tiere vorher einige Tage hungern ließ.

6.3.3 KONTAKTINFEKTION

Kontaktinfektion, d. h. kutane oder Schleimhautinfektion könnte bei Schafen und Ziegen eine Rolle spielen. Die Ansteckung gesunder Tiere auf Weidland, das zuvor mit kranken beweidet wurde, ist nur nach Verletzung des Integumentes oder oral denkbar. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang, daß das Agens in Milch, Urin und Fäzes des Schafes nicht nachgewiesen werden konnte, dafür aber in einem Magen-Darm-Parasiten (*Haemonchus contortus*) und in der Plazenta. Die objektivierte vertikale Übertragung von Scrapie könnte demnach diaplazentar vor sich gehen. Bei Kuru wiederum ist sie nie beobachtet worden.

6.3.4 PARENTERALE INFEKTION

Die PARENTERALE INFEKTION (perkutan, intramuskulär, intravenös, intraperitoneal, intrazerebral) ist tierexperimentell in großem Maßstabe geprüft worden. Allgemein geht heute die Tendenz dahin, anstelle von Affen Nager für Inokulationsversuche zu gebrauchen, nachdem MANUELIDIS et al. zeigen konnten, daß Meeresschweinchen und Hamster sehr empfänglich sind für die CJK. (110, 111, 112, 116)

Wie komplex das Gast-Wirt-Verhältnis bei den <<slow viruses>> ist, erhellt aus der Tatsache, daß Scrapie und übertragbare Nerz-Enzephalopathie beim Schimpansen nie angehen, Kuru und Scrapie auf die Katze nicht übertragen werden können und daß Kuru bzw. CJK der Maus, dem Versuchstier par excellence für Scrapie, erst kürzlich erfolgreich inokuliert werden konnten." (27, 115, 161)

7 ZUM NATÜRLICHEN INFektionsMECHANISMUS DER CJK:
VIER HYPOTHESEN ZUR PATHOGENESE BEIM MENSCHEN

7.1 VORBEMERKUNG

Im Hinblick auf den NATÜRLICHEN Infektionsmodus läßt sich, den experimentellen Tierversuchen folgend, feststellen, daß

1. die sporadische als auch die familiäre Form der CJK ihren Ursprung in einer langsamen Infektion des Nervensystems hat. Dies ist unstrittig.
2. Die Infektion wird durch nichtkonventionelle Viren verursacht. Wie dargestellt wurde, werden diese Viren wegen ihrer atypischen biologischen und physikalischen-chemischen Eigenschaften als nichtkonventionell bezeichnet.
3. Der NATÜRLICHE INFEKTIONSMECHANISMUS aber ist trotz der zahlreichen Tierversuche bislang unbekannt geblieben.

Eingedenk der Ergebnisse der tierexperimentellen Arbeiten wird im folgenden der Versuch unternommen, die sich aus diesen Arbeiten ergebenden Erkenntnisse gemeinsam mit den Daten, die die Epidemiologie der CJK entwickelte, zu beschreiben. Der Systematik halber, erfolgt die Darstellung in einem Bezugsrahmen, den vier Hypothesen zur Pathogenese der CJK beim Menschen beschreiben.

Die vier Hypothesen lauten: (vgl. dazu auch 124)

1. Die Infektion erfolgt durch die VERTIKALE (i.e. GENETISCH/FAMILIALE) ÜBERTRAGUNG, d. h., über einen Mechanismus einer besonderen Anfälligkeit für das kausale Agens innerhalb einiger Familien.
2. Als weitgehend latente Infektion mit dem kausalen Agens liegt die CJK in weit größerem Ausmaß als die Inzidenz der manifesten Erkrankungen vor; durch interkurrente INNERE oder CHIRURGISCHE KRANKHEITEN bzw. EINGRIFFE wird die CJK AKTIVIERT.

3. Die CJK wird HORIZONTAL übertragen, d. h. von Fall zu Fall; mit eingeschlossen sind hier IATROGENE und KONJUGALE Infektionsmechanismen.
4. Die ZOOGENESE durch den Kontakt mit dem SCRAPIE-Virus, das kausale Agens der spongiformen Enzephalopathie der Schafe und Ziegen, bedingt beim MENSCHEN die CJK.

7.2 ZUR HYPOTHESE 1: DIE VERTIKALE ODER GENETISCH-FAMILIALE TRANSMISSION DER CJK

7.2.1 VORBEMERKUNG

Die Hypothese 1 bezieht sich auf die Beobachtung, daß die CJK neben der überwiegenden Form ihres SPORADISCHEN Auftretens auch FAMILIAL auftritt; d. h., sie findet sich in bestimmten Familien gehäuft.

Nicht nur der Systematik halber, sondern vor allem im Hinblick auf die Frage nach dem Modus der Transmission, müssen diese FAMILIÄREN CLUSTER von den RÄUMLICH-ZEITLICHEN CLUSTERN methodisch exakt unterschieden werden. Denn im letzteren Fall werden CJK-Fälle zusammengefaßt, die zu einer bestimmten Zeit in einem umschriebenen räumlichen Zusammenhang auftreten, wobei eine familiäre Häufung epidemiologisch nicht feststellbar ist. Diese RÄUMLICH-ZEITLICHEN Cluster werden in ihrer Besonderheit im Rahmen der Hypothese 3 untersucht; also in Verbindung mit dem Problem der HORIZONTAL EN Übertragung der CJK diskutiert.

Im besonderen wird im Rahmen der Hypothese 1 untersucht werden müssen, ob es Anhaltspunkte dafür gibt, daß die CJK möglicherweise, wenn sie FAMILIAL gehäuft vorkommt, einem AUTOSOMAL-DOMINANTEN Erbgang in ihrer Ätiologie unterliegt, oder aber einer GEMEINSAMEN EXPOSITIONSQUELLE bestimmter Familien ihren Ursprung verdankt.

7.2.2 DEFINITION DER FAMILIALEN CJK

Zur Abgrenzung der sporadischen von den sogenannten FAMILIALEN CJK-Fällen ist es notwendig, festzustellen, daß die Epidemiologie nur dann von familiärer CJK spricht, wenn innerhalb einer

Familie ein Fall auftritt, der mindestens einen Verwandten hat, der ebenfalls an CJK erkrankt ist. (146)

TABELLE 28

Familien mit Häufung sicherer CJK-Fälle (unter gleichzeitiger Angabe der möglichen Fälle in den gleichen Familien) (163)

Familie (Abstammung, Autor)	Sichere CJK	Mögliche oder wahrsch. CJK	Ge- schlecht	Alter	Dauer in Monaten	Bestä- tigung	Syndrom- diagnose
Becker (Flandern, KIRSCHBAUM 1968)	II-2		F	54	18		
	III-2		M	43	10	A	
	III-3		F	45	12	A	
	IV-1		M	43	8	A	
	IV-2		F	39	11		
	IV-3		M	42	12	A	
		I	M	?	?		org. Psychose
		II-3,					
		II-4,					
		II-5,					
		II-7	M	?	?		neurologische Krankheit mit Paralysen
		II-8,					
		II-9,					
		II-10					
B (Ungarn, MAY et al. 1968)	II		M	38	12		
	III-1		F	43	10	A	
	III-7		F	45	20	A, U	
	III-8		F	39	19	A	
		I	F	50	24		psychische Störungen
C (Frankreich, BONDUELLE et al. 1971)	I		F	47	einige		
	II-3		F	37	5-6		
	III		M	34	3	A, U	
		II-1	F	42	einige		psychische und neuropsy- chologische Störungen
		II-2	F	48	einige		
G (USA, FERBER et al. 1974)	III-7		F	45	2	A	
	III-8		F	56	15	A, U	

Römische Zahlen = Generationen, A = autoptisch bestätigte CJK,
U = erfolgreiche Übertragung auf Primaten

TABELLE 28 (Fortsetzung)

Familie (Abstammung, Autor)	Sichere CJK	Mögliche oder wahrsch. CJK	Ge- schlecht	Alter	Dauer in Monaten	Bestä- tigung	Syndrom- diagnose
C (Chile, LAGOS et al. 1972)	III-1A		M	52	2		
	III-1B		F	49	23	A	
	III-2B		F	47	4	A	
		II-2	M	?	?		- progressive Demenz
		II-3	M	47	?		- ALS + psych. Störungen
		III-2A	F	45-47	?		- "Enzepha- litis"
		III-3A	F	45-47	?		- dto.
W (England, BUGE et al. 1978)	II-3		M	51	<12		
	III-1		M	53	14		
	III-2		M	50	14		
	III-3		M	51	10	A	
	III-4		F	46	24	A	
	III-6		F	45	12	A	
		I-3	M	49	12		
		I-4	M	49	<12		

Römische Zahlen = Generationen, A = autoptisch bestätigte CJK,
U = erfolgreiche Übertragung auf Primaten

7.2.3 ZUR EPIDEMIOLOGIE DER FAMILIALEN CJK

Im folgenden werden die Daten zur Epidemiologie der FAMILIALEN CJK wiedergegeben.

7.2.3.1 GESCHLECHTSVERTEILUNG

1. MASTERS et al. (123) gaben 1979 insgesamt 151 Fälle an; davon 71 männliche und 80 weibliche Patienten.

2. Dieselben Autoren gaben 1981 (122) an 58 männliche und 64 weibliche, also insgesamt 122 Patienten.

3. TOSI et al. (163) gaben an 16 männliche und 19 weibliche Patienten.

Insgesamt liegt also ein leichtes Überwiegen von Frauen, die betroffen sind, vor.

TABELLE 29

Geschlechtsverteilung

			Männer	Frauen	Verhältnis M : F
COLIN und MASTERS (1979):	-	Gruppe 1	19	36	0.53
	-	Gruppe 2	52	44	1.18
		Total	79	80	0.89
COLIN und MASTERS (1981):			58	64	0.91
TOSI et al. (1980):			16	19	0,82

7.2.3.2 DURCHSCHNITTSALTER BEI BEGINN

1. KIRSCHBAUM stellte 1968 fest (102), daß die CJK bei FAMILIALEN Fällen früher aufzutreten pflegt als bei den sporadischen; und zwar schon zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr.

2. ROOS et al. (145) beschreiben zwei familiäre Fälle: R.C., der erste von beiden, erkrankte mit 35 Jahren, Mutter und Großmutter waren 37 bzw. 48, als die CJK bei ihnen begann. T.A., der andere Fall, war bei Beginn 55, ihre Schwester aber erst 45, als die Symptome begannen.

3. TOSI et al. (163) geben von den 35 gesicherten CJK-Fällen, die in Familien gehäuft auftraten, ein Durchschnittsalter von 46 Jahren an.

4. BROWN und CATHALA (22) geben von den sechs gesicherten familialen CJK-Patienten der Serie ein Durchschnittsalter von 46 ± 6 Jahren an.

7.2.3.3 MITTLERE DAUER

1. MASTERS et al. führten 1979 (123) von insgesamt 87 Fällen eine Durchschnittsdauer von 13,1 Monaten an.

2. Dieselben geben 1981 (122) bei 79 Fällen eine Dauer von durchschnittlich 10,5 Monaten an; die Dauer liegt etwas über der im Vergleich angegebenen Fälle von 105 Patienten mit sporadischer CJK, die bei 8,1 Monaten liegt.

3. BROWN und CATHALA (22) machen zwar keine präzisen Angaben über die durchschnittliche Dauer familialer Fälle, jedoch wird eine Dauer von mehr als einem Jahr in den meisten familialen Fällen angegeben, mit der Besonderheit von einem Fall mit 40monatiger und einem anderen von 120monatiger Dauer.

7.2.3.4 MITTLERES TODESALTER

1. MASTERS et al. beschreiben 1979 (123) ein mittleres Todesalter in dieser Kategorie von 52,3 Jahren bei insgesamt 124 Patienten.
 2. Dieselben geben 1981 (122) an ein mittleres Alter von 51,1 Jahren bei Tod, im Gegensatz zu dem Todeszeitpunkt im Durchschnitt der sporadischen Fälle von 57,8 Jahren, also deutlich unter diesem.
 3. MASTERS et al. (124) geben ein Alter von 51,0 Jahren an. Auch hier war das mittlere Todesalter der familialen CJK deutlich niedriger als das der sporadischen Form von 58 Jahren.
 4. GALVEZ et al. (71) geben an, daß bei der untersuchten Form der familialen Fälle keine signifikante Abweichung im durchschnittlichen Todesalter von der der sporadischen Fälle vorlag; für die letzteren gibt die Arbeit ein mittleres Todesalter von 54 Jahren an.
- Vergleiche hierzu die folgende Abbildung nach MASTERS et al. (1981) (122), die das Todesalter von sporadischer und familialer CJK vergleicht:

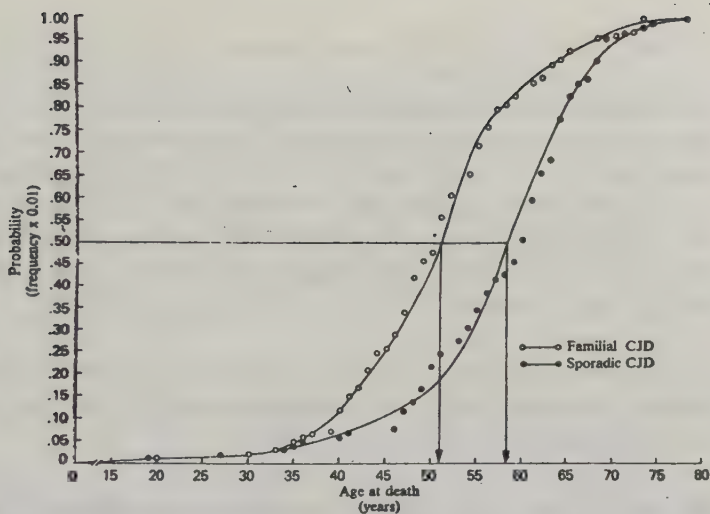


Abb. 14 The cumulative frequency distribution of the ages at death in familial and sporadic CJD. The frequency $\times 0.01$ gives the probability values. The mean ages at death (indicated by lines and arrows) show the earlier age at death in familial compared with sporadic CJD.

Die Ergebnisse der vier Untersuchungen zum Thema sind folgendermaßen zusammenzufassen:

TABELLE 30

Mittleres Todesalter

		Fälle	Todesalter	Menge
COLIN u. MASTERS	1979	124	52,3	20 - 98
COLIN u. MASTERS	1981	110	51,1	20 - 73
MASTERS et al.		11	51,0	27 - 78
GALVEZ et al.		35	54	23 - 73

7.2.3.5 INKUBATIONSZEIT

Das Problem der Inkubationszeit muß beim gegenwärtigen Stand des Wissens hypothetisch beurteilt werden, hängt die Frage nach der Dauer doch eng zusammen mit der Frage, ob bei den FAMILIALEN Fällen der CJK eine GEMEINSAME EXPOSITIONSQUELLE der Mitglieder angenommen werden muß, oder ob etwa eine bestimmte Anfälligkeit VERERBT werden kann. Hierzu wird weiter unten ausführlich Stellung genommen.

In diesem Zusammenhang sollen nur einige Fälle erörtert werden, die eine besonders lange Inkubationszeit nahelegen, ginge man von einer gemeinsamen Expositionsquelle aus.

1. GALVEZ et al. (71) erwähnen eine Familie mit acht betroffenen Familienmitgliedern:

"The most extensive familial clustering of CJD is shown in the genealogy chart in Fig 5, with 4 possible, 2 probable, and 2 definite cases of CJD in two generations. The propositus had a typical clinical course, while her sister (III-14) had the Heidenhain variety of CJD. Their father (II-6), who was a possible case of CJD, died when his daughters were 12 and 8 years of age. Thus, an incubation period of 37 to 39 years could be postulated if contact transmission were occurring, since the sisters had no physical contact with their affected cousins in the same generation. Patient III-19 of this family (previously described by VERNON et al.) was related by marriage, and physical contact with family members began in 1955. Clinical onset of CJD in this woman occurred 13 years later, eight months after the onset of CJD in patient III-13 and coincident with the onset of CJD in patient III-14."

2. MASTERS et al. (124) beschreiben zwei familiäre Fälle im Hinblick auf einen möglichen Übertragungsmechanismus und eine hypothetische Schätzung der Inkubationszeit folgendermaßen:

"The separation of family members in time and space prior to the onset of symptoms may indicate minimal incubation periods for the disease. In a Finnish family with

CJD (Haltia M: personal communication, 1978), one affected member had resided in Holland for about thirty years, having little contact with the other affected members of the family living in Helsinki. In another family the father migrated from England to the United States at the age of 24 and died 28 years later of a chronic neurological disease that was not typical of CJD. A son died with transmissible CJD thirty-one years after the death of this father; several relatives living in England also died from CJD. This family history would also indicate that if intrafamilial transmission of CJD virus were occurring, an INCUBATION PERIOD of thirty years might be expected."

7.2.3.6 AFFIZIERTE MITGLIEDER INNERHALB VON FAMILIEN MIT CJK

1. MASTERS et al. (1979) (123) dokumentierten die betroffenen Mitglieder innerhalb einer Familie mit mehr als zwei betroffenen Fällen von CJK im Hinblick auf den Propositus.

Hierbei fällt auf, daß die meisten Fälle innerhalb einer Generation auftreten, oder - bezogen auf den Propositus - nur eine Generation darüber. Hierbei könnte es sich möglicherweise um ein Ergebnis handeln, das durch die bestimmte Erhebungstechnik beeinflusst ist, nämlich im wesentlichen nur nach Betroffenen innerhalb derselben Generation des Propositus zu fragen. (122)

TABELLE 31

Distribution of Affected Members within Families of CJD with Respect to Propositus (122)

Relationship of Propositus to Other Affected Members of Family	Familial CJD		
	Group 1	Group 2	Groups 1+2
Same generation:			
- Brother/Sister	18	18	36
- Cousin	6	8	14
- Wife of Brother-in-law		1	1
One generation above propositus			
- Father/Mother	6	19	25
- Uncle/Aunt	4	11	15
Two generations above propositus			
- Grandfather/Grandmother	4	5	9
- Great Uncle/Great Aunt		10	10
Three generations above propositus			
- Great Grandparent		1	1
One generation below propositus			
- Child	1		1
- Nephew/Niece	3		3
Total			115

2. Dieselben Autoren (122) listen die Zahl betroffener Personen und die Zahl der affizierten Generationen von erhobenen Fällen folgendermaßen auf:

TABLE 32

Families with CJD. Countries of Origin and Number of Affected Members and Generations (122)

	Family Identification ¹⁾	Country of Origin	Number of Affected
			Members / Generations
01	T.A. *	Hungary/Slovakia, migrated to USA in 1900	2 / 1
02	J.B. *	Bohemia/Slovakia, migrated to USA in 1883	3 / 2
03	R.C. *	France	5 / 3
04	M.D. *	The Netherlands, migrated to USA in 1894	10 / 3
05	C.K. *	Hungary, migrated to Canada	6 / 1
06	M.W. *	West Germany	2 / 1
07	L.S. *	Probable German origin, migrated to USA in 1850s	3 / 2
08	S.T. *	Hungary/Romania, migrated to USA in 1911	7 / 4
09	M.W. *	France	14 / 3
10	A.An.C. *	Chile	3 / 2
11	Backer	Germany, with migration of one affected member to USA in 1940s (?)	15 / 4
12	A.B. †	France	3 / 2
13	Bori	Hungary	2 / 1
14	E.Co.M. †	Chile	8 / 2
15	A.F. †	France	4 / 1
16	R.G. †	France	3 / 2
17	A.Go.A. †	Chile	2 / 1
18	H	Japan	2 / 1
19-22	Four Israeli families	Libya with migrations to Israel	4/3, 2/1, 2/2, 2/2
23	G.M. †	USA, since early 1800s	6 (possibly 7) / 3
24	I.P. †	Poland, migration to USA in early 1900s	3 / 2
25	D.S. †	French Canadian, since mid 1800s	5 / 3
26	O.S. †	Finland, with migration of one member to The Netherlands	10 / 3
27	H.W. †	Canada, since mid 1800s	2 / 1

¹⁾ In the families denoted by *, virus causing an experimental spongiform encephalopathy has been isolated from the brain of an affected member. In the families denoted by †, virus isolation studies are still in progress.

Zu beachten sind im Rahmen der Auflistung vor allem die Familien 04, 09, 11 und 26.

3. BROWN und CATHALA (23) beschreiben schließlich eine Familie, die in Nordfrankreich ansässig ist:

"The family Wui - reported by BUGE et al. (), is remarkable for the occurrence of CJD in at least three successive generations, of which the third contains 5 affected siblings out of 6 (the sixth remains at risk). This single family accounts for all but 1 case of CJD in the entire Champagne-Ardenne region of northern France. Furthermore, in our own currently expanding investigation of previously unexamined members of this family living in different parts of France, we have located at least one new branch with additional multiple cases."

7.2.3.7 PROPORTIONALE INZIDENZ DER FAMILIALEN CJK FÜR GESCHWISTER UND COUSINS

Bezüglich der Zahl affizierter und nichtaffizierter Geschwister über 40 Jahre alt, die innerhalb einer Generation eines CJK-Falles aufzufinden sind, kann man eine proportionale Inzidenz bzw. eine Rate des Auftretens errechnen. (29)

1. MASTERS et al. (123) geben in diesem Zusammenhang eine Inzidenz von 41 % an: Dies wäre vereinbar mit einem autosomal-dominanten Vererbungsmodus, der theoretisch 50 % betragen müßte. Leider stehen im Rahmen derselben Untersuchung weniger detaillierte Angaben über die proportionale Inzidenz bezüglich der Cousins des betroffenen Falles zur Verfügung. Dennoch: nimmt man die eng begrenzte Zahl der verfügbaren Fälle, so errechnet sich eine Inzidenz von 12 %.

2. MASTERS et al. geben in ihrem Untersuchungsmaterial 1981 (122) eine Inzidenz für Geschwister über 40 Jahre von 36 % an.

Für die Inzidenz bezüglich der Cousins ersten Grades errechnen sie eine Größe von 21 %, wobei sie anmerken, daß "with better case ascertainment, and perhaps setting an age limit above the mean, values of 25 percent, those expected for a dominant pattern, would be obtained." (122)

Hierzu folgende Zusammenstellung:

TABELLE 33

Proportional Incidence of Familial CJD and AD for Siblings and Cousins (122)

A. SIBLINGS

Category	Total Number of		Percent Affected
	Affected Siblings in all Generations	Siblings Aged 40 Years or more Within each Affected Generation	
Group 1 (CJD)	42	78	54 %
Group 2 (CJD)	71	198	35 %
Groups 1 + 2 (CJD)	113	276	41 %
Group 7 (AD)	7	19	37 %
Group 8 (AD)	147	300	49 %
Groups 7 + 8 (AD)	154	319	48 %

B. COUSINS

Category	Total Number of		Percent Affected
	Affected Cousins of Propositi	Cousins of Propositi Aged 40 Years or more	
Groups 1 + 2 (CJD)	13	105	12 %
Groups 7 + 8 (AD)	14	70	20 %

7.2.3.8 VÄTERLICHE UND MÜTTERLICHE LINIE DER VERERBUNG

1. Die nachstehende Tabelle gibt zunächst die Daten von MASTERS et al. 1979 wieder:

TABELLE 34

Number of Maternal and Paternal Lines of Inheritance Between all Affected Generations in Familial CJD and AD (123)

Category	Number of Affected	
	Fathers of Affected Children	Mothers of Affected Children
Group 1 (CJD)	6	8
Group 2 (CJD)	12	14
Total Groups 1 + 2	18	22

Interpretiert man das Material, so gibt es keinen Hinweis dafür, daß etwa die mütterliche Linie mehr denn die väterliche betroffen ist; dies wäre ein möglicher Hinweis für eine VERTIKALE ÜBERTRAGUNG. Diese aber bestätigt sich nicht. Weiter gibt es keinen Hinweis dafür, daß Kinder von betroffenen Müttern früher erkrankt bzw. gestorben wären denn die von betroffenen Vätern.

2. Dieselben Autoren geben im Ergebnis ähnliche Zahlen 1981 (122) an, nämlich: 19 erkrankte Mütter und 17 betroffene Väter mit jeweils kranken Kindern in der Folge; auch im zweiten Punkt stimmt das Material überein.

3. MASTERS et al. (124) bestätigen mit ihrem Material ebenfalls, daß die mütterliche Linie nicht häufiger betroffen ist als die väterliche.

4. Ebenso konstatieren GALVEZ et al. (79) keine Differenz zwischen beiden Linien, die signifikant wäre.

7.2.3.9 ANTIZIPATION

Die Antizipation, i.e. eine Abnahme des Alters bei Ausbruch oder Tod von betroffenen Mitgliedern nachfolgender Generationen, wurde in drei Untersuchungen beurteilt.

1. MASTERS et al. (123) beobachteten anhand des vorliegenden Materials etwa doppelt so viele Fälle, in welchen das Alter des jeweiligen Elternteils entweder größer oder aber zumindest gleich war, als daß es niedriger gewesen wäre.

TABELLE 35

Differences Between Age at Death of an Affected Parent and Affected Child (123)

Category	Greater than	Equal	Less than
Group 1 (CJD)	14	2	13
Group 2 (CJD)	20	2	6
Groups 1 + 2 (CJD)	34	4	19

2. Ebenso das Ergebnis derselben Autoren 1981 (122): Hier waren es 33 Fälle, in welchen das Alter des Elternteils älter bzw. gleich war; nur bei 21 Fällen lag das Alter der Eltern unter dem der Kinder bezüglich des Beginns und Tod durch CJK.

3. GALVEZ et al. (71) verneint - ohne genaue Zahlen anzugeben - ebenfalls ein Vorliegen von CJK in diesem Kontext.

7.2.3.10 ZEITLICHE UND RÄUMLICHE TRENNUNG ZWISCHEN AN CJK ERKRANKTEN FAMILIENMITGLIEDERN

1. MASTERS et al. (123) beschreiben keine wesentliche zeitlich-räumliche Trennung zwischen CJK-affizierten Geschwistern.

In einem Fall wurde der betroffene Bruder bei Geburt seines jüngeren Bruders von diesem getrennt, und beide hatten bis zu ihrem Tod, mehr als 40 Jahre später, keinerlei Kontakt. Jedoch besteht keine Information über mögliche Kontakte der beiden mit ihrem - ebenfalls affizierten - Vater.

2. Dieselben Autoren geben hingegen 1981 (122) bei dem von ihnen analysierten Material einige klare zeitlich-räumliche Trennungsvorgänge von erkrankten CJK-Familienmitgliedern an:

"There were several clear-cut temporal-spatial separations between CJD-affected family members. In the Family M.D., where 7 of 9 siblings in the third generation were affected (many originally diagnosed as Huntington's disease), the only surviving unaffected member (III-09) had left home at the age of 21 years, and subsequently had little contact with his siblings. In contrast, all affected siblings in this generation lived their adult lives in the same area, and were described as 'close' in terms of their physical relationships or contact. In the Family C.K. the propositus left Hungary in 1957, and subsequently had no contact with any of her five sisters who developed CJD; she developed CJD fifteen years after leaving Hungary. In the Family S.T., the family migrated to America five years after the death of the affected member in generation I. Sixteen years later, the member in generation II developed possible CJD. In the Family A.B. (GUIDON, 1978), the two affected siblings were separated shortly after the birth of the younger (III-03). They were raised separately, and had not contact with each other at any time during their lives. Both developed CJD at about the same age more than forty years after separation. Finally, in the Family O.S. (Haltia, Kovanen, van Crevel, Bots and Stefanko, 1979), one affected member (IV-02) lived in The Netherlands for thirty years before her death, but was known to have travelled frequently to Finland where the other affected members lived.

The existence of single families in two continents or countries, each part of the family continuing to have CJD over two or more generations, clearly indicates no common temporal event for infection in all members, and limits the common environmental sources of infection requiring consideration." (122)

Ausgehend von diesem Material kann man Inkubationsperioden von einer bis vier Dekaden Dauer annehmen, wenn man von einem Infektionsmodus durch KONTAKT ausgeht.

Ein anderer Weg ist es, vom Tod des affizierten Elternteils und dem Beginn der Erkrankung des Kindes auszugehen "which clearly represents a lower limit to the incubation period for the subject under consideration if infection were being passed from generation to generation by contact with ill patients. Within the families with CJD, there were 30 pairs of affected parent/affected first child where the death intervals were known. The mean interval was twenty years with range of four to forty years." (122)

In der Untersuchung von MASTERS 1981 (122) gab es 66 Zwillingspaare, deren Geburts- und Todesraten bekannt waren. Diese sind von Bedeutung, um etwas über den Transmissionsmechanismus aussagen zu können: Denn wenn betroffene Geschwister etwa zum GLEICHEN ZEITPUNKT sterben, würde dies auf eine gemeinsame Expositionsquelle hinweisen; würden sie hingegen im GLEICHEN ALTER sterben, wäre dies ein Hinweis für die VERTIKALE TRANSMISSION oder dafür, daß eine Infektion bei oder kurz nach der Geburt hätte erfolgt sein müssen.

Für COLIN und MASTERS (1981) bestand die mittlere Differenz der Geburten 6,6 Jahre, die des Todeszeitpunkts betrug 0,6 Jahre;

"... and correspondingly, the mean difference of the interval between the dates of death of the sibling pairs was 7.2 years. There was a weak correlation between the birth interval and the difference in age at death ($r = 0.224$, $P = 0.035$), and a significant correlation be-

tween the birth interval and the interval between the dates of death ($r = 0.346$, $P = 0.002$). These data suggest that affected siblings tend to die at the same age, and not at the same time, and therefore are more consistent with some form of vertical transmission rather than a common point exposure to infection." (122)

3 GALVEZ et al. (68) führen im Rahmen der ZEITLICH-RÄUMLICHEN Trennung und deren Analyse an, daß symptomfreie Inkubationsperioden von mehr als 30 Jahren erwartet werden können. Als Beispiel wird eine Familie erwähnt, in welcher zwei von drei CJK-Fällen die Krankheit zum gleichen Zeitpunkt bekamen, obwohl sie praktisch für 21 Jahre keinen Kontakt miteinander hatten. Diese Tatsache legt nahe, "daß beide gemeinsam demselben Virus-Reservoir 21 Jahre vor dem klinischen Beginn der Krankheit ausgesetzt waren." (68)

4. BROWN und CATHALA (23) führen in diesem Zusammenhang zwei Familien mit ähnlicher Geschichte an: Die erste - Familie 'BEL' - hatte zwei Söhne, Brüder, die bei Geburt schon voneinander getrennt worden waren und die keinen Kontakt miteinander hatten, bis sie Erwachsen waren. Dann trafen sie sich zeitweise während ihrer Ferien. Beide starben mit nur drei Jahren Abstand voneinander an CJK.

Die zweite Familie 'ARI' hatte zwei Cousins, die vollkommen getrennt voneinander in Frankreich bzw. in den USA lebten, sich nie gesehen hatten und niemals mit einem anderen der affizierten Familienmitglieder in Kontakt gewesen waren. Beide starben im gleichen Jahr an CJK. (23)

7.2.4 ZUR KLINIK DER FAMILIALEN CJK

Leider bietet die vorliegende Literatur zur FAMILIALEN CJK kaum Hinweise bzw. Material zum KLINISCHEN Verlauf oder zu Besonderheiten in diesem Zusammenhang.

Nur MASTERS et al. (122) beschreiben hierzu umrißhaft:

"In general, the clinical and pathological findings in cases of familial CJD and AD did not differ substantially from those of the sporadic form of the disease. The same was true for AD. Three CJD-affected members in 2 families (Families T.A. and M.D.) were originally diagnosed as Huntingdon's disease, but in retrospect had typical CJD. Four CJD affected members in 3 families (Families C.K., M.M. and R.G.) had prominent vertical gaze palsies, suggesting a diagnosis of progressive supranuclear palsy, but the progression of the disease eventually evolved into typical CJD. The propositus in one family (Family L.S.) had been admitted to hospital for chronic paranoid schizophrenia for ten years before the onset of otherwise typical CJD. All pathologically verified cases of CJD had the typical changes of a spongiform encephalopathy, with the exception of 2 cases in the Family G.M. in which the spongiform change, although present, was irregularly distributed within the cerebral cortex, striatum and thalamus. Overall, differences in clinical and pathological findings within families were less than between families."

7.2.4.1 LABOR

Ebenso wie beim Material über die Klinik verhält es sich mit Fakten zum Labor der familialen CJK: Nur eine Untersuchung, nämlich die von COLIN und MASTERS 1981, erwähnt, daß "segregation of histocompatibility antigens was not found in the only family with CJD to be examined to date ..., but at least seven of eight affected members in this family shared the HLA antigens A 28 and B 8." ¹⁾

¹⁾ Vgl. (122)

7.2.5 VORANGEGANGENE MEDIZINISCHE ODER CHIRURGISCHE EREIGNISSE

1. MASTERS et al. (1979) (123) geben für die insgesamt 155 untersuchten familialen Fälle 32 Patienten an, bei welchen die medizinische Vorgeschichte erfaßt werden konnte, und 26, bei welchen die chirurgische erhebbar gewesen war.

13 Patienten der ersten Gruppe hatten gravierende Vorerkrankungen, wie C.P., welche mit Steroiden behandelt worden war, ferner Diabetes, Hypertension und Alkoholismus. Sechs Patienten gaben neurologische Vorerkrankungen an, wie hypertensive cerebrovasculäre Verschlüsse, Migräne, Poliomyelitis, ferner auch psychiatrische Vorerkrankungen wie Schizophrenie und Depression, die mit elektrokonvulsiver Methode behandelt worden waren.

Die CHIRURGISCHE Vorgeschichte betreffend, gab nur ein Patient eine neurochirurgische Operation an, und zwar ein "burr hole" zur Entlastung eines subduralen Hämatoms im Alter von zwei Jahren, insgesamt 33 Jahre vor Ausbruch der CJK.

Insgesamt gab es nur vier Patienten, bei welchen KEINE schweren internen oder chirurgischen Vorerkrankungen zu erheben gewesen wären.

2. GALVEZ et al. (71) führen auf: "Mental retardation and epilepsy were found in 12 relatives of two propositi in the same and in the following generations."

7.2.6 BERUFE DER PATIENTEN MIT FAMILIALER CJK

MASTERS et al. (122) berichten über 67 Patienten, deren Beruf bekannt war. Die Verteilung ist hier ähnlich wie in ihrer Untersuchung aus dem Jahr 1979 (123): Nur zwei aller Patienten arbeiteten in einem medizinischen Beruf.

Von besonderem Interesse allerdings ist die Familie F.Be. (123):

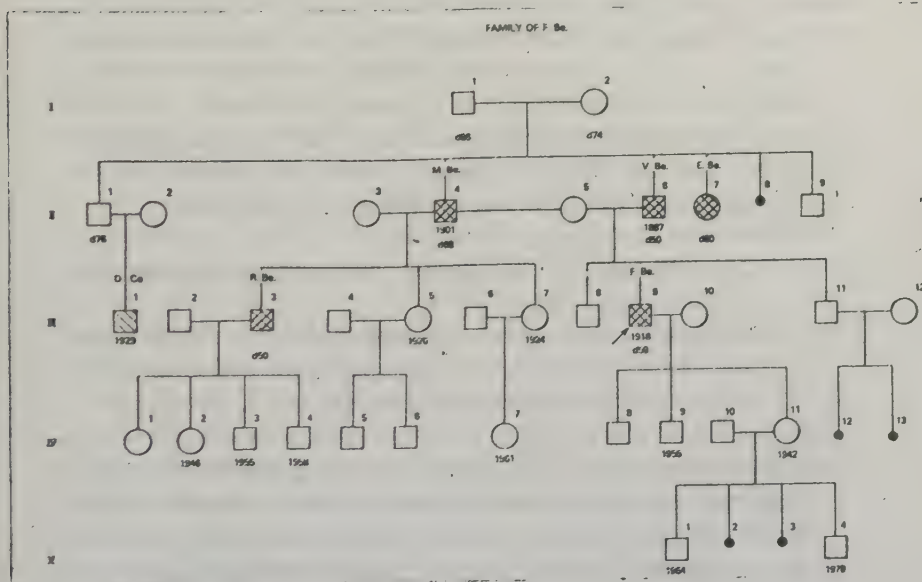


Abb. 15 Pedigree of family of F.Be., possible familial CJD (Group 3). Affected members in generation II and III worked in a butcher's shop.

Die Autoren führen zu dieser Familie aus:

"... Affected brothers in generation II (II-04, II-06) owned and worked in a butcher shop, in which their affected sister (II-07) and a son (III-07) also worked. Another affected member (III-03) played in the butcher shop frequently as a child. The occupational history of a recently diagnosed member (III-01) is unknown. The six non-affected members in the second and third generations had little or no contact with the meat business. There is an unconfirmed report that a business partner of the affected butchers also developed a progressive dementia with myoclonus.

Such an occupational situation could be taken as evidence of an environmental source of infection, presumably scrapie-infected meat." (123)

7.2.7 ZUSAMMENFASSUNG

Das Auftreten der CJK als familiäre Form, bei welcher über Generationen Erkrankungen vorkommen, könnte - wie gezeigt wurde - einem AUTOSOMAL-DOMINANTEN Erbgang unterliegen. Dies wäre eine mögliche Erklärung für den natürlichen Ausbreitungsmechanismus des CJK-Virus. In diesem Zusammenhang müssen zwei Varianten VERTIKALER Übertragung bedacht werden: (33)

1. Das VIRUS wird in ein GENOM - entweder des Muttereies oder in das Sperma - integriert.
2. Die Infektion erfolgt durch ÜBERTRAGUNG IN UTERO oder aber POST-NATAL durch Kontakt mit einem affizierten Elternteil oder einer anderen Infektionsquelle.

Wie MASTERS et al. (122) ausführen, müssen alle anderen Formen möglicher Übertragung ebenfalls berücksichtigt werden, die eine familiäre Häufung erklären würden: Eine vererbte erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dieser Art von Infektion bzw. eine gemeinsame Quelle der Infektion, der die Familienmitglieder unterliegen.

Das FRÜHERE Alter des Todes bei familialen Fällen legt die Anschauung nahe, es könnte in solchen Fällen eine frühere Exposition stattfinden, wenn man im Zusammenhang mit der sporadischen Form von einheitlichen Inkubationszeiten ausgeht. Der Altersunterschied beim Tod durch CJK könnte aber auch durch eine genetisch bedingte besondere Anfälligkeit dem Virus gegenüber bedingt sein. Die nicht gegebene Häufung der Fälle auf Seiten der mütterlichen Linie widerspricht der Annahme einer vertikalen Transmission in Form der transplacentaren Übertragung; oder durch Muttermilch oder anderen Formen paranatalen Wegen.

Die Tatsache, daß affizierte Mitglieder einer Familie eher im gleichen Alter, aber nicht zu gleicher Zeit sterben, spricht eher für den vertikalen Transmissionsmechanismus.

Wichtig in diesem Problemzusammenhang sind die Beobachtung und Fakten, die über Kuru in Neu Guinea bei den Papuastämmen, bei Scrapie und bei den experimentellen Arbeiten über die spongiformen Encephalopathien gemacht worden sind.

Es gibt entscheidende Hinweise im vorliegenden Material zu diesem Problem, daß die VERTIKALE Übertragung weder bei Kuru oder bei irgendwelchen Experimenten mit CJK, Kuru oder Scrapie aufgetreten ist. So hat zum Beispiel kein Kind einer Kuru-erkrankten Mutter bisher diese Erkrankung seit 1956 bekommen.

Die vertikale Übertragung wurde bisher auch für CJK experimentell nicht bestätigt (113, 122). Zwar gibt es Hinweise für einen mütterlichen Effekt in der Entwicklung von NATÜRLICHER Scrapie, ähnlich bedeutend aber ist die Erkenntnis, daß die natürliche Form der Scrapie in den ersten sechs Lebensmonaten erworben wird, möglicherweise durch den Verdauungstrakt.

Zusammenfassend muß festgestellt werden:

1. 15 % aller Fälle von CJK haben eine familiäre Ätiologie. (51)
2. Der Beginn solcher Fälle liegt früher im Alter als die sporadischen Fälle.
3. Zeitlich-räumliche Trennungen von betroffenen Mitgliedern einer Familie legen die Vermutung nahe, daß es sich hierbei um Inkubationszeiten von bis zu vier Dekaden handeln muß.
4. Affizierte Geschwister sterben meistens im gleichen Alter und nicht zur gleichen Zeit. Dies legt eine vertikale Transmission in solchen Fällen nahe.
5. Entweder gibt es eine genetisch terminierte Anfälligkeit dem CJK-Viroid gegenüber; oder eine bestimmte Art der VERTIKALEN Übertragung.
6. Es könnte aber auch beides gegeben sein: Eine genetische Empfänglichkeit eines Individuums, das in früher Kindheit von einem klinisch oder subklinisch affizierten Elternteil infiziert wird. (122)

7.3 ZUR HYPOTHESE 2: AKTIVIERUNG DER LATENTEN INFEKTION MIT DEM CJK-AGENS DURCH INNERE ODER CHIRURGISCHE ER- KRANKUNGEN

7.3.1 VORBEMERKUNG

Hypothese 2 geht von der Annahme aus, daß die CJK in weitaus größerem Ausmaß als latente Infektion in der Bevölkerung verbreitet ist als es die Inzidenz manifester Erkrankungen vermuten ließe; durch eine interkurrente INNERE oder aber eine CHIRURGISCHE Erkrankung bzw. Maßnahme kommt es dann zur Exazerbation der CJK. (124)

In diesem Zusammenhang sind drei TIERVERSUCHE hinweisend, bei welchen Hirnmaterial von drei Patienten mit einer Erkrankung, die nicht im Zusammenhang mit der CJK steht, auf Tiere experimentell übertragen wurde, welche dann eine pathologisch gesicherte spongiforme Enzephalopathie im Sinne einer CJK entwickelten. (166)

Im folgenden soll eine Zusammenfassung der zu diesem Problemzusammenhang vorliegenden Fakten vorgenommen werden, die sowohl einen Bezug zu INNEREN als auch CHIRURGISCHEN Vorerkrankungen im Sinne eines TRIGGERMECHANISMUS nahelegen. (Vgl. 59)

Exakt zu trennen ist diese Hypothese einer inneren oder chirurgischen Vorerkrankung als Trigger von der Hypothese der faktischen Infektion eines Patienten zum Beispiel durch eine Operation; diese Fälle werden unten im Zusammenhang mit der Hypothese 3 erörtert.

7.3.2 INTERNE VORERKRANKUNGEN

1. MASTERS et al. (124) führen in ihrer Untersuchung von insgesamt 1.435 Fällen 337 Patienten an, die entweder eine interne oder aber chirurgische Vorerkrankung angaben.

38 Fälle hatten davon eine innere Erkrankung, die unmittelbar mit dem Beginn der CJK zusammenfiel, und 12 Fälle werden berichtet, bei welchen ein Intervall von vier Monaten angegeben wird.

In dem Intervall von 30 Monaten, also im Zeitraum von sechs Monaten bis zu drei Jahren, gab es eine deutlich erhöhte Anzahl von Patienten mit einer inneren Vorerkrankung im Vergleich zu den Fällen, die ein größeres Intervall in der Vorgeschichte besitzen. Hierzu sind die Tabellen unten heranzuziehen. (124)

Es ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung, daß MASTERS et al. in den vorberichteten Fällen leider nicht exakt zwischen internen und chirurgischen Fällen differenzieren.

Außerdem sind in diesen Fällen auch solche enthalten, die einen direkten iatrogenen Mechanismus der Übertragung/Infektion mit CJK-Virus durch Operationen nahelegen; diese Fälle werden aus systematischen Gründen unten unter Hypothese 4 referiert werden.

Bezüglich der INTERNEN Vorerkrankungen geben MASTERS et al. die meisten Fälle als cardio-vaskuläre Erkrankungen an, welche in der Zeitspanne von sechs Monaten bis zu drei Jahren der CJK jeweils vorangingen.

In diesem Zeitraum listet die Untersuchung 11 Fälle mit neurologischen bzw. psychiatrischen Vorerkrankungen auf. Und im Zeitraum von mehr als drei Jahren vor der Erkrankung an CJK berichten MASTERS et al. von 204 Fällen mit einer inneren Krankheit; davon allein 56 Fälle, die im neurologischen bzw. psychiatrischen Bereich

lagen. MASTERS et al. führen hierbei aus: "This finding is emphasized since the most likely place for a patient to encounter a CJD patient is on a neurological or psychiatric service." (124)

TABELLE 36

Number of Cases in which Surgical Procedures and Medical Illnesses Preceded the Onset of Symptoms of CJD * (124)

Interval Before Onset of Symptoms of CJD (yr)	Number of Cases with		
	Surgical Procedures	Head or Other Bodily Trauma	Major Medical Illnesses
0.5	20	21	9
0.5 - 1.0	14	4	30
2	25	1	29
3	14	0	23
4	6	1	8
5	13	0	13
6	4	1	9
7	4	0	5
8	2	2	1
9	4	2	7
10	12	2	23
11 - 20	23	5	35
21 - 30	11	3	16
31 - 40	8	0	4
41 - 50	1	1	12
Unknown	32	2	71
Total	193	45	195

* Based on analysis of 337 cases (168 from the literature and 169 reported to our laboratory) in which a past medical or surgical history was reported.

TABELLE 37

Nature of Surgical Procedures Occurring between Six Months and Three Years Before the Onset of Symptoms of CJD (124)

Type of Surgery	No. of Cases
<u>Cranial and ocular surgery</u>	
Neurosurgical procedures (total = 9)	
- Removal of meningioma	3
- Stereotactic EEG recording	2
- Craniotomy for abscess	1
- Prefrontal leukotomy	1
- Ventriculography	1
- Operation for trigeminal neuralgia	1
Ophthalmological operations (total = 4)	
- Photocoagulation	1
- Corneal transplantation	1
- Cataract removal	2
<u>Other transplantation</u>	
Bone homograft	1
<u>Other surgery</u>	
- Neck	1
- Chest	3
- Abdomen	29
- Extremities	5
- Myelogram	1
Total	53

2. MATTHEWS et al. (127) berichten nur von einem Fall mit CJK von insgesamt 46, die in England und Wales im Zeitraum von 1964 bis 1973 auftraten, bei welchem eine innere Vorerkrankung bekannt war. Der Patient hatte eine Gelbsucht ungeklärter Genese.

3. BROWN und CATHALA führen in ihrer Untersuchung der CJK in Frankreich (23) von insgesamt 124 gesicherten Fällen mit CJK und zusätzlich 46, nicht eindeutigen Fällen, nur insgesamt acht Pa-

tienten an, die innere Vorerkrankungen in der Anamnese boten: "... such as myocardial infarctions, bleeding peptic ulcers, or fractures, requiring INTRAVENOUS THERAPY and various sorts of injections." (23)

Die in diesem Zusammenhang erwähnte Möglichkeit einer Infektion mit CJK durch Trans- bzw. Infusionen wird im Rahmen der direkten Infektionsmöglichkeit mit dem CJK-Viroid weiter unten wiedergegeben.

4. Besonders exakt in der Auflistung innerer Vorerkrankungen verfährt die Untersuchung über CJK in Chile von GALVEZ et al. (68) In ihr wird differenziert zwischen akuten Erkrankungen, die der CJK UNMITTELBAR vorausgingen, und inneren Erkrankungen, die mehr als sechs Monate bestand haben:

"In 6 Fällen setzte die Krankheit in eindeutigem chronologischen Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung und/oder ihrer Behandlung ein: Hirntrauma (2 Fälle), Behandlung mit Corticoiden (2 Fälle), Hyperthyreoidismus und Therapie mit Propylthiouracil (1 Fall), Appendektomie mit Anoxie durch Narkose (1 Fall). In weiteren 10 Fällen konnte eine schwerwiegende chronische Begleitkrankheit festgestellt werden: Diabetes mellitus (4 Fälle, chronischer Alkoholismus (4 Fälle), hoher Blutdruck (2 Fälle). Schließlich waren 10 unter den 40 Fällen (25 %) mehr als 6 Monate vor dem Beginn der Krankheit einem chirurgischen Eingriff unterzogen worden."

TABELLE 38

Akute Erkrankungen, die dem Beginn der Creutzfeldt-Jakobschen Krankheit unmittelbar vorausgegangen sind (68)

Art der Erkrankung	Fälle	Prozentsatz
- Schädel bzw. Hirntrauma	2	5 %
- Corticosteroidbehandlung bei einer rheumatischen Erkrankung	2	5 %
- Propylthiouracil-Therapie bei einem Hyperthyreoidismus	1	2,5 %
- Narkose-Zwischenfall (schwere Anoxie) während einer Appendektomie	1	2,5 %
Gesamt	6	15 %

TABELLE 39

Innere Erkrankungen, die mehr als sechs Monate bestanden haben bzw. chirurgische Eingriffe, die mehr als sechs Monate vor Beginn der CJK vorgenommen worden sind (68)

Art der Erkrankung	Fälle	Prozentsatz
- Chirurgische Eingriffe *	10	20 %
- Diabetes mellitus	4	10 %
- Alkoholismus	4	10 %
- Hochdruck	2	5 %
- Endogene Depression	1	2,5 %
- Elektroschock-Behandlung	1	2,5 %
- Ohne bedeutende Pathologie	18	45 %

* Die chirurgischen Eingriffe waren: Kaiserschnitt (3), Appendektomie (2), Cholecystektomie (1), Uterus-Prolaps (1), Saphenektomie (1), Pylorus-Erweiterung (1), Amputation eines Beines (1), offene Fraktur (1), lumbale Laminektomie (1) und ausgedehnte Tätowierung (1).

5. Zuletzt muß im Rahmen dieses Kapitels noch eine interessante These erwähnt werden, die zuerst von NEVIN et al. (139) 1967 und KIRSCHBAUM (102) vertreten wurde.

Sie besagt, daß als Triggermechanismus, der eine Erkrankung an CJK bewirkt, eine ISCHÄMISCHE Episode durchaus in Frage käme; so würden cerebrale Insulte, Narkosen oder auch Hypoglykämien zum Ausbruch eines latenten Befalls des ZNS mit dem CJK-Virus beitragen können.

Diese These hat jedoch im Verlauf der letzten Jahre wenig Anhänger gefunden, zumal in pathologischer Hinsicht kaum vaskuläre Veränderungen im Zusammenhang mit CJK gefunden wurden, die eine solche These bekräftigen könnten.

6. GOLDHAMMER et al., die diese These in ihrer Publikation von 1972 noch einmal aufgegriffen haben (79), geben in ihrem Bericht von sechs Fällen mit CJK und ihrer Beziehung zur subakut spongi-

formen Enzephalopathie zwei Fälle an, die sich einer Laparatomie unter genereller Narkose unterzogen, und dies zwei Jahre bevor bei ihnen die CJK zum Ausbruch kam. Ferner wird ein Fall berichtet, der in der Vorgeschichte einen Schlaganfall erlitten hatte (ein Jahr vor Erkrankung an CJK); schließlich wird von einem Patienten berichtet, der zehn Monate vor der Erkrankung an CJK eine Kopfverletzung erlitten hatte.

7.3.3 CHIRURGISCHE VORERKRANKUNGEN

Im Rahmen dieses Kapitels sollen jene Fakten erörtert werden, die einen CHIRURGISCHEN Eingriff in der Vorgeschichte von CJK-Patienten als Trigger nahelegen.

Diese Überlegungen sind exakt zu trennen von Fakten, die solche Eingriffe als direkte Quelle der Infektion annehmen lassen. Dies wird unten unter Hypothese 3 behandelt werden.

1. Schon 1960 bemerkten NEVIN et al. (139) eine unerwartet hohe Inzidenz von Kraniotomien in der Vorgeschichte von Patienten mit CJK. Nachdem 1968 der infektiöse Charakter der CJK bewiesen worden war, kann diese Tatsache nun in zweierlei Hinsicht interpretiert werden: Entweder handelt es sich bei solchen Eingriffen um eine direkte Infektion mit infiziertem Material, oder aber um die Aktivierung einer schon bestehenden, allerdings latent gebliebenen Infektion mit CJK-Viren im Sinne einer 'slow-virus disease'.

2. MATTHEWS et al. (127) erwähnen in diesem Zusammenhang ebenfalls beide Möglichkeiten, wobei die Entscheidung, welche der beiden nun zutreffend sei, bislang eindeutig nicht entschieden werden kann. So bleiben die beiden Fälle ihrer Studie in ihrer Bedeutung zweideutig, bei welchen zwei bzw. zehn Jahre vor Erkrankung an CJK jeweils eine Kraniotomie wegen einer Trigeminusneuralgie vorgenommen worden war.

3. Ebenso weisen Gajdusek et al. (166) auf die Tatsache hin, daß Hirn- oder aber Augen-Operationen bei CJK-Patienten signifikant höher liegen als bei anderen.

Wie schon erwähnt, bleibt die Tatsache erwähnenswert, die Bedeutung jedoch beim gegenwärtigen Wissensstand noch unklar.

4. Eine gute Zusammenstellung von CJK nach neurochirurgischen bzw. ophthalmologischen Eingriffen findet sich bei TOSI et al. (163), wonach in der Literatur insgesamt 13 Fälle mit solchen Anamnesen berichtet werden:

"Es handelt sich um drei Meningeomoperationen, eine Kraniotomie für einen Hirnabszeß, eine präfrontale Leukotomie, eine Ventrikulographie, eine Kraniotomie bei Trigemimusneuralgie, zwei Kataraktoperationen und eine Photokoagulation der Retina. Diese Eingriffe gingen dem Beginn der Krankheit um 6 Monate bis 3 Jahre und in den genauer dokumentierten Fällen um 15, 17, 17 bzw. 24 Monate voraus."

Vergleiche hierzu auch die folgende Tabelle:

TABELLE 40

CJK nach neurochirurgischen oder ophthalmologischen Eingriffen (163)

Autor	Eingriff für	Latenz (in Monaten)
GACHES et al. 1971	Meningeom	19 - 20
NEVIN et al. 1960 - Fall 1	Meningeom	15
- Fall 2	Hirnabszess	17
- Fall 3	Ventrikulographie	24
- Fall 7	Frontale Leukotomie	17
MATTHEWS 1975	Trigemimus-Neuralgie (Kraniotomie)	24
MASTERS et al. 1979	Meningeom	6 - 36 *
MASTERS et al. 1979	Katarakt	6 - 36 *
MASTERS et al. 1979	Katarakt	6 - 36 *
MASTERS et al. 1979	Photokoagulation	6 - 36 *
DUFFY et al. 1974	Korneaverpflanzung	18
BERNOULLI et al. 1977	Stereo-EEG	19
BERNOULLI et al. 1977	Stereo-EEG	16

* keine genaueren Angaben

5. GALVEZ et al. (68) bieten als chirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte folgende Operationen: Kaiserschnitt 3, Appendektomie 2, Cholecysektomie 1, Pylorus-Erweiterung 1, Amputation eines Beines 1, offene Fraktur 1, lumbale Laminektomie 1 und ausgedehnte Tätowierung 1. Von den 40 Fällen der Studie waren 10, also 25 % mehr als sechs Monate vor dem Beginn der CJK einem chirurgischen Eingriff unterzogen worden. (Vgl. hierzu Tabelle 39)

6. MASTERS et al. (124) geben hinsichtlich ihres Patientengutes 53 Fälle von insgesamt 611 Fällen aus der Literatur und 824 eigene klinische Fälle an, die in der Vorgeschichte ein chirurgisches Ereignis hatten. Die Daten gibt Tabelle 37 wieder.

7. BROWN und CATHALA (23) geben 14 Fälle im Rahmen chirurgischer Vorerkrankungen an; das sind, bezogen auf das gesamte Kollektiv untersuchter Fälle in Frankreich im Zeitraum von 1968 bis 1977, 8 %; der Zeitraum beläuft sich dabei zwischen ein und fünf Jahren vor Ausbruch der CJK:

"Among the various procedures were cataract operations in 2 patients 17 and 18 months, respectively before the onset of symptoms of CJD; dental surgery in 1 patient 3 years before the onset of illness; and trephination in 1 patient performed following cranial trauma 3 years before the onset of illness. No organ transplant surgery had been performed on any patient."

7.4 ZUR HYPOTHESE 3: DER HORIZONTALE, ALSO IATROGENE ODER KONJUGALE TRANSMISSIONSMECHANISMUS DER CJK

7.4.1 VORBEMERKUNG

Hypothese 3 lautet:

Die CJK wird HORIZONTAL übertragen, d. h. von Fall zu Fall; miteinbezogen sind hier IATROGENE und KONJUGALE Infektionsmechanismen.

Im folgenden wird das vorliegende Material aus der Literatur unter drei Gesichtspunkten erörtert:

1. dem der CLUSTER bzw. FOCI, die in epidemiologischen Studien beschrieben werden,
2. dem der IATROGENEN Transmission
3. und dem der KONJUGALEN Übertragungsmöglichkeit.

7.4.2 HERDE BZW. CLUSTER DER CJK

Von Clustern im Sinne der Epidemiologie spricht man, wenn eine bestimmte Krankheit in einem RÄUMLICHEN und ZEITLICHEN Zusammenhang auftritt. Hinsichtlich der statistischen Signifikanz hat G. KNOX dazu zwei Arbeiten veröffentlicht (104), auf welche hingewiesen werden soll.

7.4.2.1 ENGLAND ¹⁾

1. MATTHEWS et al. (127) berichten von zwei geographischen Clustern in England: drei Fälle in einer kleinen ländlichen Gemeinschaft in Mittelengland und weiter fünf Fälle in einer östlichen Gegend Englands; beide Gruppen waren NICHT FAMILIÄR und entsprachen hinsichtlich der etwa dem zehnfachen der erwarteten Häufigkeit:

"... One concerned a small rural community in the Midlands (Abb. 16). In 1964 case 1, a woman of 46 years of age who had lived for 20 years at A in a village with a population of 1500, developed CJD and died in hospital. In 1968 case 2, a woman of 34 years, living 40 miles away, also died of the disease. Her sister, with whom she often stayed, lived at B from 1957 to 1963, in a village with a population of 500, some 2 km from the home of case 1, and thereafter at C in the next village. Case 1 had often visited B and C and probably met case 2 but too pressing inquiry on this point was not thought desirable. In 1971 case 3, a man aged 54 years, died of CJD. From 1951 to 1966 he had lived at D and thereafter at E, in the same village where the sister of case 2 had lived. He was acquainted with case 2's brother-in-law and worked for the same firm but it is not known whether he ever met case 2 or her sister. CJD has been transmitted to the chimpanzee from case 2 (ROOS et al. (145))."

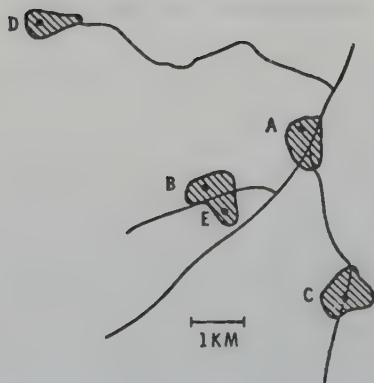


Abb. 16

Sketch map of cluster of cases of CJD in a rural area. Shading represents villages.

"A SECOND LESS WELL-DOCUMENTED CLUSTER concerns five patients in an area of eastern England (Abb. 19). The patients at W, X, and Y had lived in the area at least since 1960. Their relatives were highly cooperative but it could not be established that there had been any contact between patients in this group. The area has no natural boundaries but in the administrative area the annual incidence of CJD for the decade was 1.3 per million, more than 10 times that for England and Wales." (127)

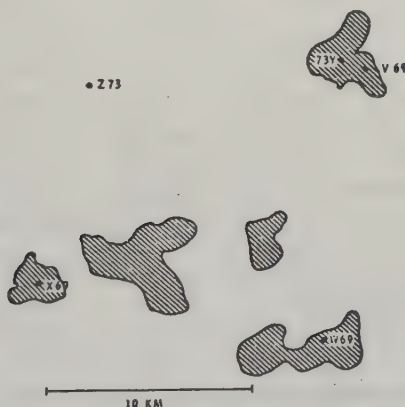


Abb. 17 Sketch map of distribution of cases of CJD in an area of eastern England. The figures indicate the year of onset of disease. Shading indicates built-up areas.

7.4.2.2 ISRAEL

Von großem Interesse ist das Überwiegen der CJK bei den Einwanderern aus Libyen mit einer durchschnittlichen jährlichen Inzidenz von 31,3 pro eine Million; hierzu veröffentlichte KAHANA folgendes Material die CJK unter verschiedenen ethnischen Gruppen in Israel betreffend: (99)

TABELLE 41

Creutzfeldt-Jakob Disease Among Ethnic Groups in Israel. The Numbers in Parentheses Exclude Possible CJD Cases

Country of Birth	Patients (No.)	Population at Risk	Average Annual Incidence per Million Population (1963 to 1972), Age-adjusted to Population of	
			Israel, 1968	U.S., 1970 *
Libya	13 (13)	30,792	31.3 (31.3)	33.0
Iraq	3 (2)	117,587	1.9 (1.3)	2.5
West and Central Europe	4 (3)	199,300	1.0 (0.6)	1.1
Israel	2 (1)	1,020,411	1.0 (0.5)	1.0
Morocco, Algeria, Tunisia	2 (1)	275,432	0.8 (0.3)	0.9
East Europe	5 (3)	509,317	0.4 (0.2)	0.5
Total	29 (23)			

* Based on total CJD cases.

Das Durchschnittsalter bei Ausbruch der CJK differierte mit 56 Jahren im Vergleich der ethnischen Gruppen nicht, allerdings die Durchschnittsdauer: Für die Libyer betrug sie 4,4 Monate, für die anderen jedoch 11,0 Monate. Andere klinische Parameter waren vergleichbar:

TABELLE 42

Clinical Comparison Between Libyan and Other Patients with Creutzfeldt-Jakob Disease; N, number of cases (99)

Comparison	Libyans (N = 13)		Others (N = 16)	
	No.	%	No.	%
Clinical Signs				
- Dementia	13	100	16	100
- Paramidal tract	11	85	13	81
- Lower motor neuron	1	8	3	19
- Extrapyramidal	3	23	8	50
- Myoclonic jerks	7	54	8 *	53
- Cerebellar	7	54	8	50
- Akinetic mutism	4	31	10	62
- Visual	0	0	1	6
- Characteristic electro-encephalogram	10 *	83	8 *	53
- Characteristic histopathology	8	62	8 **	57
Diagnosis				
- Definite	8	62	8	50
- Probable	5	38	2	13
- Possible	0	0	6	37

* Data lacking in one patient.

** Data lacking in two patients.

Weiterführende Arbeiten ergaben allerdings den Hinweis, daß es sich beim Libyschen Focus um die FAMILIÄRE FORM der CJK handeln könnte. (5, 137)

Diesen genaueren Analysen des vorliegenden Materials ist allerdings entgegenzuhalten, daß die Kranken zwar aus 23 Familien stammen, von welchen 11 allerdings je einen weiteren Krankheitsfall aufweisen. (163) Diese Daten finden sich in der Folgeuntersuchung von ALTER et al., 1978. (9)

7.4.2.3 TESCHECHOSLOWAKEI

In der Slowakei wurden in einem Bezirk von weniger als 100.000 Einwohnern zwischen 1972 und 1976 drei sichere Fälle und weitere mögliche Fälle gefunden; dies entspricht einer Häufigkeit von 6,35 sicheren Fällen pro Million Einwohner und Jahr. (163) Nach Angaben von MASTERS et al. (124) sollen vier weitere Fälle von MAYER et al. gefunden worden sein, was einer jährlichen Inzidenz von 10 pro Million Einwohner gleichkäme. 1981 publizierten MAYER et al. (143) das Material bis einschließlich 1978, im Vergleich wie folgt:

TABELLE 43

Sporadic and Clustered Cases of Creutzfeldt-Jakob Disease Observed in Slovak Socialist Republic (Czechoslovakia) for the Period 1969 - 1978 (143)

Year of Onset	Part of Slovakia		
	Western	Central	Eastern
1969 (Oct.)		Δ F (45)	Δ*
1970			
1971	Δ M (33)		
1972		■ M (42)	
1973	□ M (54)		
1974		■ M (48)	
1975		■ M (62); 0 M (52)	
1976	□ M (43)	0 M (56); 0 M (34); 0 F (60)	
1977		■ F (54)	
1978 (Oct.)	Δ F (58)	□ F (35); □ F (54); □ M (63)	

□ = definite

Δ = probable

0 = possible

M = male

F = female

Number in parentheses = age in years

Filled symbols represent cluster cases

* Evidence available for only one case considered as probable from the period before October, 1969.

Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß MAYER et al. die Hypothese aufstellen, daß GENETISCHE Faktoren für den Cluster verantwortlich sein könnten; anhand von Analysen der Cluster in der süd-östlichen Slowakei und in England schreiben sie: "The frequency of genes or genotypes contributing to the disease may in some populations be increased by drift, founder effect, or inbreeding." (50)

7.4.2.4 ITALIEN

LECHI et al. (124) beschreiben Foci in Italien, und zwar in der Region von Piacenza/Parma/Reggio/Mantova mit einer Inzidenz von 1,4 Fällen pro Million, wobei sechs Fälle im Intervall von 1975 bis 1977 registriert worden waren.

Ein weiterer Focus wird von ALEMA et al. in einer Stadtregion Italiens beschrieben. (4)

7.4.2.5 USA

Entgegen immer wieder zitierten Angaben über Cluster (23), die in den USA entdeckt worden wären, betont die epidemiologische Arbeit von MASTERS et al. "temporal-spatial clustering was not found in the United States" (124); lediglich zeigte sich im amerikanischen Bundesstaat Vermont eine im Gegensatz zu sonst sehr hohe Inzidenz von 5 CJK-Erkrankungen pro Million Einwohner. (163)

Die Daten der Boston-Region von MASTERS et al. wurden lediglich zur Untersuchung möglicher Cluster herangezogen, waren aber im Ergebnis negativ. (124)

7.4.2.6 FRANKREICH

In Frankreich, wo BROWN und CATHALA eine großangelegte Studie über die CJK anfertigten (23), ergab sich kein Hinweis für Cluster: "... the highest annual mortality rate of CJD (1.33 cases per million persons) occurred in the high-density communes, with lower frequencies recorded in the lower population density communes. Statistically this trend is highly significant ($r = 0.98$; $p = 0.01$)."

(23; vgl. auch 35)

7.4.3 ZUR IATROGENEN TRANSMISSION DER CJK

Im folgenden soll das Material erörtert werden, das Hinweise für einen möglichen Infektionsweg im MEDIZINISCHEN SEKTOR liefert; hierbei wird sich zeigen, daß es Fakten zu Hypothese 3 gibt, die zu der Anschauung führen können, daß, "solange der eigentliche Übertragungsweg der natürlichen CJK beim Menschen unbekannt bleibt, ... man die Iatrogenese als den wahrscheinlichsten und bisher einzig nachgewiesenen Übertragungsmodus (wird) ansehen müssen". (68, 124)

Die Daten, die die Hypothese 3 im wesentlichen stützen, werden im einzelnen wegen ihrer Bedeutung nachgehend aufgeführt und beschrieben.

7.4.3.1 BERNOULLI

BERNOULLI et al. berichteten 1977 (15) von zwei Epileptikern, "who under-went surgical excision of epileptic foci. CJD developed 21/2 and 21/4 years after stereotactic electrocephalographic (EEG) exploration with the use of silver electrodes which had been previously implanted on a patient with proven (i.e. biopsy and autopsy) CJD. The electrodes had been sterilised with 70 % alcohol and

formaldehyde vapour. Considering the ages of the patients (17 and 23 years), the rarity of this disease, the known possibility of transmission, and the inadequacy of routine sterilisation with alcohol and formaldehyde for inactivation of the CJD virus, inoculation from the first patient seems probable". (15)

7.4.3.2 DUFFY

DUFFY et al. publizierten 1974 folgenden Fall: " Corneal transplant was performed from patient (mit durch Obduktion verifizierter CJK) ... to a 55-year-old woman suffering from Fuch's corneal dystrophy. Approximately 18 months later lethargy, nausea and ataxia developed. During the next eight months there was neurologic deterioration manifested by difficulty in swallowing, mutism, difficulty in waling and, later, bilateral myoclonic jerks, hyperactive deep tendon reflexes, unresponsiveness and progression to a decorticate state. She died about eight months after onset of symptoms, and autopsy showed the changes characteristic of Creutzfeldt-Jakob disease, as the first patient." (43)

7.4.3.3 GALVEZ

Von Bedeutung im Zusammenhang der IATROGENEN TRANSMISSION ist weiter ein Fall in Chile, der von GALVEZ et al. (Fall 30) beschrieben wird: "Von besonderer Bedeutung ist der Fall ... eines Patienten, der im Alter von 54 Jahren eine subakut verlaufende Demenz entwickelte, zu der sich optische Halluzinationen und Myoklonien gesellten. Der Patient starb 13 Monate nach Beginn der Krankheit. Die eingehende Anamnese kam zu folgendem Ergebnis: 18 Jahre zuvor (!) war der Patient wegen eines LWS-Syndroms in unserem Institut (Neurochirurgie und Gehirnforschung) operiert worden, und zwar im selben Operationssaal, wo einige Tage vorher eine Hirnbiopsie bei einem, hierdurch bestätigten, CJK-Fall vorgenommen worden war." (68)

7.4.3.4 GAJDUSEK

GAJDUSEK et al. beschreiben einen Fall eines Neurochirurgen, der sich an einem seiner Patienten mit CJK infiziert haben könnte. Allerdings ist dieser Fall weniger exakt dokumentiert als die bereits aufgeführten. (65)

7.4.3.5 NEVIN

NEVIN et al. beschreiben drei Fälle, die in einem Zeitraum von zwei Jahren nach Operation jeweils CJK bekamen und alle drei von einem Neurochirurgen operiert worden waren. (139)

In diesem Zusammenhang müssen Arbeiten über die EXPERIMENTELLE CJK gesehen werden, die die Infektiosität der Cornea bei CJK belegen.

1. 1975 berichten MARSH et al. vom erfolgreichen Übertragungsweg der Nerz-Enzephalopathie: Material von infiziertem TME-Cornea-Material in die vordere Augenkammer gesunder Goldhamster führte zu einer TME-Infektion dieser Tiere. (119)
2. aufbauend auf diesem Ergebnis wurde im Zusammenhang mit CJK von MANUELIDIS et al. bewiesen, daß mit CJK-Virus infiziertes Corneagewebe auf demselben Weg wie im vorgenannten Experiment - diesmal auf gesunde Guineaschweine übertragen - ebenfalls zu einer CJK-Infektion der Tiere führte. "The infection, ... transmitted via the intraocular route, resulted in 100 per cent morbidity and very high mortality." (117)

7.4.3.6 ZUSAMMENFASSUNG

Es ist bemerkenswert, daß eine relativ hohe Inzidenz bei CJK-Patienten gefunden wird, die in der Vorgeschichte eine KRANIOTOMIE hatten. Dies wurde zuerst von NEVIN et al. (139), später dann auch im Material von MATTHEWS et al. (127) und GAYDUSEK et al. (166) festgestellt.

So stellen auch MASTERS et al. in ihrer epidemiologischen Studie (124) fest, daß von 337 Fällen mit CJK, bei welchen die Vorgeschichte relativ bekannt war, und zwar was interne oder chirurgische Vorerkrankungen anbelangt, 4 % darunter waren, die eine Kraniotomie bzw. eine Augenoperation zwischen sechs Monaten und drei Jahren vor Ausbruch der CJK aufwiesen.

7.4.4 ZUR KONJUGALEN ÜBERTRAGUNG

Im Rahmen von Hypothese 3, der Übertragung der CJK von Fall zu Fall, soll nun das Material dargelegt werden, das unter Umständen Hinweise auf eine Übertragung zwischen EhePARTNERN liefert.

7.4.4.1 JELLINGER

Die erste veröffentlichte Kasuistik überhaupt in diesem thematischen Zusammenhang stammt von JELLINGER et al. (73, 97)

Es handelt sich hierbei um einen klinisch-morphologischen Bericht über das gleichzeitige Auftreten einer subakuten ZNS-Erkrankung "bei einem Ehepaar (Mann 65 Jahre, Frau 34 Jahre) mit

"... gleichartigem klinischen Verlauf. Nach uncharakteristischen psychischen Prodromen rasch progredienter Demenz mit zerebellaren, kortiko-pyramidalen Ausfällen und Dyskinesien, die im terminalen Dezerebrationszustand abklangen. Krankheitsdauer 2 bzw. 4 Monate. Die

qualitativ übereinstimmenden morphologischen Hirngewebeveränderungen bestanden in diffuser Schädigung der Großhirnrinde, mit spongiöser Umwandlung des Neopils, Neuronenausfall und Astroglia-wucherung mit okzipitaler Akzentuierung sowie diffuser Totaldegeneration der Körperschicht der Kleinhirnrinde. In Astroghazellen fanden sich Kerneinschlüsse. Durch chemische Untersuchung konnte die Möglichkeit einer Intoxikation ausgeschlossen werden. Die Körperobduktion ergab keine spezifischen Daten. Klinischer Verlauf und neuropathologische Befunde sprechen für Annahme eines erstmals beobachteten konjugalen Auftretens der subakuten spongiösen Enzephalopathie oder Jakob-Creutzfeldschen Krankheit, wodurch sich eine weitere Stütze für die durch Übertragungsversuche und elektronenoptische Befunde nahegelegte infektiöse Genese dieser Erkrankung (Slow-Virus) ergibt." (97)

7.4.4.2 MATTHEWS

In ihrer Arbeit über die Epidemiologie der CJK in England und Wales beschreiben MATTHEWS et al. im Zusammenhang der Darstellung zweier Cluster eine Ehe, in welcher Mann und Frau nur kurze Zeit hintereinander an CJK erkrankten und starben; leider fehlt eingehenderes Material. (127)

7.4.4.3 MASTERS

MASTERS et al. berichten in ihrer Arbeit aus dem Jahre 1981, die sich im wesentlichen mit der FAMILIÄREN Form der CJK beschäftigt, von vier Fällen: "CJD occurred in four families in members related by marriage, evidence in favour of horizontal or common source transmission in occasional cases." (122)

So weit die Fakten zum KONJUGALEN Transmissionsproblem; insgesamt sind die Daten eher spärlich. Zur speziellen Problematik der Frage, warum solche Fälle bislang eher selten beobachtet wurden, und für welchen Übertragungsmodus sie eher sprechen, soll in der Diskussion behandelt werden.

7.4.5 TRANSMISSION VON FALL ZU FALL: ZUR INFektion VON MEDIZINISCHEM UND PARAMEDIZINISCHEM PERSONAL BZW. PATIENTEN DURCH KONTAKT MIT CJK-PATIENTEN

Der Frage, ob und wenn ja, unter welchen Bedingungen sich Personen, die im medizinischen oder paramedizinischen Bereich beschäftigt sind, an Patienten mit CJK infiziert haben, soll nun nachgegangen werden; sie wird noch einmal, detaillierter, unter dem Kapitel VORSICHTSMASSNAHMEN weiter unten behandelt werden.

7.4.5.1 FÄLLE

Die Fälle von Fall-zu-Fall-Infektion werden in der Literatur als sehr selten beschrieben, deshalb und in Anbetracht des nur geringen Materials hier zusammengefaßt die dokumentierten Fälle.

1. Ein Neurochirurg, der häufig Obduktionen vornahm, erkrankte an CJK. (65)
2. GAJDUSEK et al. (63) zitieren sechs Fälle, allerdings ohne weitere Angaben: "We know of the occurrence of the disease in ... a nurse, two general practitioners and three dentists, ... but we are unaware of cases in hospital aides, pathologists, dieners, technicians or morticians, many of whom have been in contact with patients with the disease. Virologists have been working with the infective agent itself for more than 10 years (76) ... without evidence of accidental infection." (63)
3. FIELD folgert: "There seems to be no serious risk attached either to day-to-day management of patients with CJD or to normal domestic contact with them." (52)

Soweit zur Frage der Infektion von medizinischem Personal.

1. Für Patienten, die sich an CJK-Patienten infiziert haben könnten, bemerken MASTERS et al., "the most likely place for a patient to encounter a CJD patient is on neurological or psychiatric service" (124), dies hinsichtlich der Tatsache, daß "in the whole series, of 204 medical illnesses occurring more than three years before onset of CJD, 56 were neurological or psychiatric". (124)

2. FIELD (52) schließt sich dem an, allerdings unter dem Aspekt, daß Kontakt nicht gleichzusetzen sei mit Infektion: In der Tat sei die Notwendigkeit der parenteralen Injektion bei den Tierexperimenten als Voraussetzung für eine Infektion und der Mißerfolg bei den Guineaschweinen, die Infektion der Mutter durch bloßen Kontakt auf ihren Wurf zu übertragen, ein Hinweis dafür, daß bloßer Kontakt als Transmissionsmechanismus schwerlich in Frage käme.

3. Dem folgen auch MASTERS et al. (63), die eine Infektion ohne nicht-invasiven Kontakt für unwahrscheinlich halten, ebenso auch CORSELLIS et al. (Vgl. hierzu 61)

7.4.6 TRANSMISSION VON FALL ZU FALL: BERUFE VON PATIENTEN MIT CJK

Im folgenden interessiert schließlich die Frage, ob Patienten mit CJK hinsichtlich ihres Berufes gewisse Gemeinsamkeiten aufweisen, d. h., ob sie durch Exposition mit CJK-Patienten möglicherweise bei Ausübung ihres Berufes die Krankheit erworben haben könnten. (23)

7.4.6.1 FÄLLE

Folgende Daten übermittelt die Literatur:

1. MASTERS et al. konnten von insgesamt 1.435 Fällen 308 Fälle diesbezüglich evaluieren; dabei galt ihr Augenmerk vor allem jenen Patienten, die im medizinischen oder paramedizinischen Bereich tätig waren. Ferner interessierten sie sich auch für Patienten, die in der Landwirtschaft oder in der Fleischaufbereitung tätig waren. Er erhielt folgende Daten: "18 patients were in the health professions, including 2 neurosurgeon, 1 dental surgeon, 2 physicians, 3 dentists, 6 nurses, and 1 nurse's aide. One veterinarian, 24 farmers or farmer wives, and 7 raw meat handlers or butchers were identified. Since most cooks and housewives handle sheep central nervous system tissue ..., it is of interest that 61 housewives, 3 physician wives, and 3 food preparers or restaurantuers were also identified." (124)

Hierzu geben MASTERS et al. folgende Zusammenstellung:

TABELLE 44

Occupations of Patients with CJD (124)

Occupation		Number of Cases
Health Professionals		
- Medical	Physicians	2
	Neurosurgeon	1
	Nurses	6
	Nurse's aide	1
- Dental	Dental surgeon	1
	Dentist	3
- Hospital-associated	Pharmacists	3
	Food aide	1
Agricultural/Meat Processing		
- Veterinarian		1
- Butchers, meat packers, and furriers		7
- Farmers and farmers' wives		24

TABELLE 44 (Fortsetzung)

Occupation	Number of Cases
Food Handlers	
- Housewives	61
- Physicians' wives	3
- Restaurant and food preparation	3
- Other domestic service	11
Clerical workers	27
Professionals, non-health-related	25
Machine trades and factory workers	24
Building trades	23
Sales personnel	19
Civil servants	18
Transportation workers	15
Managers and officials	8
Leather and textile manufacturers	7
Hotel and lodging personnel	5
Other *	9
Total	308

* Barber (1), masseuse (1), prostitute (1), musician (1), photo laboratory technician (1), water treatment worker (1), beer-tank cleaner (1), miner (2).

2. BROWN und CATHALA fanden in ihrer Arbeit keine signifikanten Fakten in diesem Zusammenhang. Keiner der Patienten arbeitete im medizinischen oder paramedizinischen Bereich; ebensowenig ergab sich hinsichtlich von Tätigkeiten im Fleischerberuf ein signifikanten Hinweis. (21)

7.5 ZUR HYPOTHESE 4: DIE ZOOGENESE DURCH KONTAKT MIT DEM SCRAPIE- VIRUS BEDINGT BEIM MENSCHEN DIE CJK

7.5.1 VORBEMERKUNG

HYPOTHESE 4 beinhaltet folgendes: Die ZOOGENESE durch den Kontakt mit dem Scrapie-Virus, das kausale Agens der SPONGIFORMEN ENZEPHALOPATHIE der Schafe und der Ziegen, bedingt beim Menschen die CJK.

Diese These geht also davon aus, daß die CJK die humane Manifestation der Scrapie sei. Beiden Erkrankungen wird demgemäß derselbe Erreger zugeordnet.

7.5.2 TIEREXPERIMENTE

HADLOW und PRUSINER (85) berichten von zwei Ziegen, die eine Enzephalopathie im Sinne der SCRAPIE entwickelt hätten, nachdem sie 43 Monate vorher intrazerebral mit einer 10-%-Hirnsuspension von zwei CJK-Patienten, die an dieser auch gestorben waren, inokuliert worden waren. ¹⁾

¹⁾ "Thus, our observations show not only that the putative CJD virus in human brain can cause encephalopathy in a natural host of scrapie, but also that the disease it causes is indistinguishable from scrapie. We believe this provides stronger evidence for the pathogenic similarity of CJD virus and scrapie virus than the occurrence of spongiform encephalopathy in other experimental hosts common to them, for unlike the goat, none suffers naturally from a comparable disease. The possible sameness of these viruses, therefore, seems more apparent now than earlier, provided that scrapie is as much a specific etiological entity as it is a clinico-pathologic one - the crux of our conclusion.

However, suggestive these findings may be, though, they do not establish the common identity of CJD virus and scrapie

GIBBS und GAJDUSEK berichten vom Auftreten einer spongiformen Enzephalopathie "in Nubian goats inoculated with CJD virus passaged in cats or a rhesus monkey." ¹⁾

Dieselben Autoren berichten schließlich von fünf Affen, die eine von der CJK nicht unterscheidbare Krankheit entwickelten, nachdem ihnen der Scrapie-Virus inokuliert worden war. (74)

Diese Daten, die im einzelnen im Rahmen dieser Arbeit nicht eingehender erörtert werden können, müssen im Zusammenhang mit jenen Untersuchungen gesehen werden, die eine mögliche Infektion mit dem Scrapie-Virus auf peroralem Weg diskutieren (82), d. h., der Mensch könnte sich demzufolge durch den Genuß von Schaffs-fleisch bzw. -hirn mit dem Scrapie-Virus infizieren. (5, 6, 7, 8, 9)

Im Zusammenhang mit der epidemiologischen Problematik der geographischen Beziehung von Scrapie und Auftreten der CJK und - darüber hinaus im Rahmen des beruflichen Expositionsrisikos - werden im folgenden das hierzu wichtige Material aus der Literatur zusammengestellt.

(Fortsetzung Fußnote)

virus. Nor do they answer the perplexing question of the origin of CJD and any epidemiological relation it may have to sheep and goats, and possibly other animals, infected with scrapie virus. Nevertheless, we believe our findings prompt greater concern about the possible pathogenicity of scrapie virus for human beings, even though human infection with it might not be identified by animal inoculation. Because of this limitation, the degree of similarity, or indeed the common identity, of scrapie virus and the putative CJD virus will not be known until both are purified and their chemical structures determined. Meanwhile, the low incidence of CJD - about 1 case per million population - continued to provide assurance that if scrapie virus has a pathogenetic role in this human disease, the frequency with which it causes overt disease in humans is exceedingly low." (85)

- ¹⁾ GIBBS, C.J. Jr., GAJDUSEK, D.C., AMYX, H.: Strain variation in the viruses of Creutzfeldt-Jakob disease and kuru. In: Prusiner, S.B., Hadlow, W.J. (eds.): Slow Transmissible Diseases of the Nervous System. New York, Academic, 1979, vol. 2, pp. 87 - 110

7.5.3 ZUR GEOGRAPHISCHEN BEZIEHUNG VON SCRAPIE UND CJK

1. MASTERS et al. (124) untersuchten die "implications of epidemiology ... of natural scrapie for the epidemiology of CJD in man".

Sie führen hierzu aus:

"There is no evidence that persons living in areas in which scrapie is endemic are at a greater risk of developing CJD than those living in nonendemic areas. The worldwide pattern of distribution of scrapie does not correlate with the distribution of CJD (vergleiche hierzu Abb.). For example, in Australia, where overt scrapie has not been detected in more than twenty years, the incidence of CJD is probably close to that of the United States and France, where scrapie is endemic. Similarly, within the United States, states with the largest number of reported outbreaks of scrapie (Illinois, Texas, Indiana, Ohio, and California) do not have the highest rates of reported CJD. Such a comparison is of limited value, however, since scrapie-infected material may have been widely disseminated throughout the country in meat." (124)

2. GALVEZ et al. konstatieren, "daß Scrapie ... (in Chile) bisher nicht diagnostiziert worden ist, während die Inzidenz von CJK durchaus mit der anderer Länder, wie etwa in den USA und Frankreich ..., vergleichbar ist". (68)

3. BROWN und CATHALA (23) berichten für FRANKREICH, ebenso wie die vorigen Autoren, von keiner positiven Korrelation zwischen der regionalen Frequenz der CJK und der der Scrapie. Weiter ergibt sich auch keine signifikante Korrelation zur Schafproduktion überhaupt:

"As to exposure of patients in this series to scrapie, the sheep analogue of CJD, precise information was impossible to obtain because, although scrapie exists in several areas of France, the extent of its occurrence is not known.

Two observations can nevertheless be made:

First, no positive correlation exists between the regional frequency of CJD and sheep production - in fact, the region of highest CJD frequency (Paris) has the lowest annual production of sheep, while the region of lowest CJD frequency (the Midi-Pyrénées in southwestern France) has by far the highest annual sheep production, with sheep actually outnumbering residents of the region.

Second, although 3 of our CJD patients were shepherds, the professions with the greatest potential risk of auto-inoculation by scrapie were not represented in this case series: butchers and slaughterhouse employees, especially those whose job is to remove the brains from the skulls of sheep." (23)

7.5.4 DER BERUF ALS RISIKO IM UMGANG MIT SCHAFEN

Ein weiteres Problem im Zusammenhang mit der Hypothese 4 ist es, ob nicht bestimmte Berufsgruppen, die engen Kontakt zu Schafen und Ziegen haben, besonders gefährdet sind, durch Kontakt mit dem Scrapie-Virus eine mögliche CJK-Erkrankung zu erwerben.

Besonders gefährdet sind hier Metzger und Schlachthofangestellte, vor allem jene, die damit beschäftigt sind, Schafshirn aus den Tieren zu entfernen.

1. BROWN und CATHALA geben in diesem Zusammenhang keine signifikanten Ergebnisse an; allerdings waren drei Patienten, die an CJK erkrankten, Schäfer! (23)

2. GALVEZ et al. (68) berichten: "Keiner von den 40 Patienten zeigte in seiner Berufs- bzw. Arbeitsumwelt eine besondere Gefährdung im Hinblick auf das infektiöse Agens, wie es bei Metzgern, Tierärzten ... der Fall ist." (68)

7.5.5 ZUR ERNÄHRUNG: ESSEN VON SCHAFSHIRN ALS MÖGLICHE INFEKTIONSQUELLE

Im Rahmen dieser Frage, ob durch den Genuß von infiziertem Schafshirn mit Scrapie die CJK erworben werden kann, stand im Zentrum die hohe Inzidenz der CJK bei LIBYSCHEN JUDEN in Israel. KAHANA und ALTER berichteten davon 1974. (5) HERZBERG et al. äußerten die Vermutung, daß der Grund hierfür unter Umständen in den Eßgewohnheiten dieser Bevölkerungsgruppe zu finden sein könne. (88)

In der Untersuchung von GALVEZ et al. hat sich nun der Hinweis ergeben, daß der Cluster in Israel wahrscheinlich auf eine FAMILIÄRE Form der Übertragung der CJK zurückzuführen ist. (68)

1. ALTER et al. berichten 1977 von einer 56 Jahre alten Polin, die an CJK gestorben war; die Diagnose wurde durch die Obduktion bestätigt. Bei ihr ergab die Geschichte ihrer Eßgewohnheiten, "that she has eaten traditional Polish foods such as Kishka (stuffed derma), Kielbasa (sausage) ... etc. These foods may contain brain". (7)

2. GALVEZ et al. finden in ihrer CHILE-UNTERSUCHUNG keinen besonderen Hinweis für diesen Problemzusammenhang: "Nur zwei Patienten pflegten rohes Hirn und Blut von Schafen zu essen." (68)

3. BOBOWICK et al. (18) befragten in den USA 38 Patienten nach ihren Eßgewohnheiten. Dabei konnte er keinen Unterschied zwischen der CJK- und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Ingestion von Schafshirn feststellen.

4. MATTHEWS et al. geben in ihrer Arbeit über 46 CJK-Patienten in ENGLAND und WALES (127, 128) insgesamt nur fünf Patienten an, die nachweisbar Schafshirn genossen hatten; 14 Patienten hatten - allerdings nur von den Angehörigen vermutet - möglicherweise schon einmal sich derart ernährt. ¹⁾

¹⁾ Vgl. ferner auch (13)

8 ZU DEN VORSICHTSMASSNAHMEN IM UMGANG
MIT DER CJK: ÜBERTRIEBENE UND GERECHT-
FERTIGTE MASSNAHMEN

8.1 VORBEMERKUNG

Die im Rahmen des Kapitels INFEKTION bisher dargelegten Fakten einerseits, die in diesem Zusammenhang entwickelten Hypothesen andererseits, legen den infektiösen Charakter der CJK eindeutig offen. Gesichert allerdings ist einzig die Tatsache des IATROGENEN INFEKTIONSMECHANISMUS der ERKRANKUNG. ¹⁾ Alle anderen Möglichkeiten, sich mit dem CJK-Agens zu infizieren, sind bislang unbekannt. Gerade aus diesem Grunde vielleicht herrscht vor allem im MEDIZINISCHEN und PARAMEDIZINISCHEN Bereich größte Unsicherheit über den Umgang mit CJK-Patienten bzw. mit Material, das mit solchen Patienten in Kontakt gekommen ist.

So beschreiben GAJDUSEK et al. die Situation wie folgt: "As a result, some patients suspected of having Creutzfeldt-Jakob disease have recently been denied admission to hospitals and nursing homes, anaesthetists and surgeons have refused to take part in biopsies and other surgical procedures, and on several occasions pathologists have declined to perform autopsies on such patients." (63)

GALVEZ et al. meinen, daß eine Isolierung von CJK-Patienten hinsichtlich der niedrigen Inzidenz unter Ärzten und Pflegepersonal in keiner Weise gerechtfertigt sei. (68)

So warnen LISS et al. darüber hinaus vor überzogenen Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit der CJK überhaupt, wenn er bemerkt: "On the other hand, imposition of precautionary measures by those who over-zealously equate a hypothesis with a real threat may have disastrous results." (108)

¹⁾ Dazu auch TOSI et al. (163): "Da es sich bei der CJK um eine Infektionskrankheit mit der besonderen Gefahr der iatrogenen Übertragung handelt, sind klare Richtlinien erforderlich, um einerseits ... (weitere) Zwischenfälle in Zukunft zu verhindern, andererseits übertriebene Maßnahmen aus Furcht vor einer Übertragung durch oberflächlichen Kontakt zu vermeiden."

Es soll mithin Aufgabe dieses Kapitels sein, anhand der aufgelisteten Daten, hier sinnvolle Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit der CJK von überzogenen Ängsten hinsichtlich dieser Erkrankung differenzieren zu helfen, vor allem, um dem medizinischen Personal LEITLINIEN an die Hand zu geben, wie im einzelnen zu verfahren ist.

Der Übersicht halber gliedert sich das Kapitel deshalb in Bereiche wie Probleme der Sterilisation, Umgang mit Gewebe von CJK-Patienten, besondere Maßnahmen bei Operationen solcher Patienten usw.

8.2 DESINFEKTION

Hinsichtlich der DESINFEKTION von Händen oder anderen Körperpartien, die im Kontakt mit CJK-Patienten waren, geben GAJDUSEK et al. folgende konkrete Richtlinien an die Hand: "Exposure to breath, saliva, nasopharyngeal secretions, urine or feces of the patient with CJK disease should not be cause for special concern. We recommend only a thorough washing of hands or other exposed parts with hospital detergent or ordinary soap. Vigorous scrubbing with a brush should be avoided, for the goal is to clean the skin without abrading it." (63)

8.3 STERILISATION

Im folgenden werden die Probleme der Sterilisations-Techniken von Instrumenten, die mit CJK-Patienten in Berührung kamen, eingehend erörtert. Sie orientieren sich an der besonderen Resistenz des CJK-Agens gegen herkömmliche Methoden der Sterilisation, was aus der besonderen Natur des Viroid-Partikels resultiert. ¹⁾

¹⁾ Vgl. die Ausführungen oben: 6.2

8.3.1 INSUFFIZIENTE STERILISATIONSMETHODEN

Zunächst ist es von besonderer Bedeutung, INSUFFIZIENTE Methoden der Sterilisation zusammenzustellen.

GAJDUSEK et al. beschreiben sie wie folgt: (63) Der CJK-Virus "resists inactivation

- by boiling water (74)
- ultraviolet irradiation (63)
- 70 per cent alcohol and formaldehyde vapor (64)
- and many remain active in pathologic specimens fixed in 4 per cent formaldehyde (10 per cent formalin)." (64)

Die Resistenzen des CJK-Virus lassen sich in ergänzender Form tabellarisch wie folgt zusammenfassen:

TABELLE 45

Atypical Properties of the Unconventional Viruses (61)

Physical and Chemical Properties

Resistant to

- Formaldehyde
- β -Propiolactone
- EDTA
- Proteases (trypsin, pepsin)
- Nucleases (ribonucleases A and III. deoxyribonuclease I)
- Heat (80 °C); incompletely inactivated at 100 °C
- Ultraviolet radiation: 2540 Å
- Ionizing radiation (γ rays): equivalent target 150,000 daltons
- Ultrasonic energy

Atypical ultraviolet action spectrum: 2370 Å = 6 x 2540 Å inactivation

Invisible as recognizable viron by electron microscopy (only plasma membranes, no cord and coat)

No nonhost proteins demonstrated

8.3.2 SUFFIZIENTE STERILISATIONSMETHODEN

Die Sterilisationsmethode der Wahl wird von BROWN et al. folgendermaßen angegeben:

"Autoclaving for one hour at a temperature of at least 121 °C (15 psi) remains the method of choice for the sterilisation of contaminated material, but a one-hour exposure to 0.5 percent sodium hypochlorite (a 10-fold dilution of household bleach) should provide excellent disinfection when autoclaving is not possible." (25)

Diese Daten basieren auf experimentellen Arbeiten mit dem CJK-Virus, welche (adaptiert von Guinea-Schweinen und Mäusen) von zwei CJK-Patienten gewonnen wurden.

Von Interesse sind darüber hinaus Detergentien, die einen partiellen Effekt hinsichtlich der Sterilisation des CJK-Virus erbringen. Die Angaben folgen den Ausführungen der oben zitierten Arbeit von BROWN et al.: (25)

"Chlorine dioxide and potassium permanganate produced only a small degree of inactivation, and the detergents sodium deoxycholate, sodium dodecyl sulfate, and Triton X-100 had virtually no effect. Endpoint infectivity titrations of glutaraldehyde and formaldehyde-fixed brain tissue were not done; however, as judged from the incubation times of mice dying after inoculation with 10^{-1} tissue dilutions, glutaraldehyde produced only partial inactivation ..."

Zu den nur partiell erfolgreichen Detergentien folgende Zusammenstellung der Ergebnisse der Experimente hierzu:

TABELLE 45

Inactivation of CJD Virus-Infected Guinea-Pig or Mouse-Brain Suspensions after Various Periods of Exposure to Chemicals (25)

Chemical	Final Concentration	Period of Incubation (minutes)					
		15	30	45	60	180	240
Sodium hypochlorite *	0.5 % (w/v)	≥3.5	3.5		≥3.5		
Sodium hypochlorite *	1.3 % (w/v)		≥3.5				
Sodium hypochlorite †	1.3 % (w/v)		≥3.8				
Chlorine dioxide *	50 ppm (v/v)	1.3	1.2		2.3		
Potassium permanganate *	0.1 % (w/v)	1.3	0.8		1.3		
Potassium permanganate †	0.1 % (w/v)	0	0	0	0		
Potassium permanganate †	0.2 % (w/v)	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5		
Potassium permanganate †	0.4 % (w/v)	1.1	1.8	3.1	2.0		
Ethylene oxide *	88 % (w/v)				1.0	1.0	0.5
Sodium dodecyl sulfate *	2 %						<1.5
Sodium dodecyl sulfate †	2 % (w/v)						0
Triton X-100 *	1 % (w/v)						<1.5
Triton X-100 †	1 % (w/v)						0
Sodium deoxycholate *	5 % (w/v)						1.0
Sodium deoxycholate †	5 % (w/v)						0
Formaldehyde †	3.7 % (w/w)	(fixed brain, no inactivation °)					
Glutaraldehyde †	5 % (w/w)	(perfused brain, partial inactivation °)					

* Incubated with guinea-pig-adapted strain of CJD virus with a titer of 5.5 to 6 log LD per gram of brain tissue (three animals per dilution point).

† Incubated with mouse-adapted strain of CJD virus with a titer of 6 to 7 log LD₅₀ per gram of brain tissue (six animals per dilution point).

° Estimation made from comparison of incubation times in groups of six animals inoculated with 10⁻¹⁰ dilutions of the treated or untreated virus-infected control brain suspensions.

8.3.3 BESONDERE STERILISATIONSPROBLEME

Weiterführend zu den allgemeinen Richtlinien der Sterilisation von Material, das in Kontakt mit dem CJK-Virus kam, soll hier speziell darauf hingewiesen werden, daß Material wie "venipuncture needles, intravenous setups, cutdown instruments and tracheotomy kits" (63), vorausgesetzt sie wurden entsprechend den oben angegebenen Verfahren gemäß sterilisiert, ohne Bedenken weiterverwendet werden kann. Jedoch ist der Vorschlag von TOSI et al. zu beachten, daß, wenn möglich, wegwerfbares Material benutzt werden sollte, ohne daß sich aber bei entsprechender Sterilisation ein Wiederverwenden von Material ausschließen lassen müßte. Vor dem Wegwerfen aber ist das Material "mit 5-%-Na-Hypochlorit zu dekontaminieren und, wenn möglich, auszubrennen". (163)

Schließlich gilt für KLEIDER und WÄSCHE von CJK-Patienten die AUTOKLAVIERUNG bei 121 °C unter Druck von 15 psi. (163)

Bezüglich der Sterilisation von ELEKTRODEN, ein Problem, das in der Geschichte des IATROGENEN TRANSMISSIONSMECHANISMUS eine besondere Rolle spielte (vgl. 7.4.3), gibt BERNOULLI folgendes Verfahren an, das nach seinen Angaben eine Infektion über den Weg der intracraniellen Implantation verhindert: "In 1974 we were using for S.E.E.G. macroelectrodes whose heat sensitivity prevented their being autoclaved. Therefore, after cleaning with benzine and disinfecting with 70 % ether they were sterilised in formaldehyde vapor (1.0 g tablets of polyoxymethylene) in pre-autoclaved metal boxes for at least 48 h." (15)

8.4 MEDIZINISCHE BERUFE: ZUM RISIKO DER INFEKTION UND BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN

Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, daß Personal des medizinischen und paramedizinischen Bereichs besondere Vorsicht im Umgang mit allen Formen von PRÄSENILEN UND SENILEN DEMENZEN zu halten hat. (12, 24)

Die auffallend niedrige INZIDENZ der Erkrankung unter Ärzten und Pflegepersonal "sowie die ausgesprochene Seltenheit der konjugalen Form (97), lassen eine Übertragung durch BLOSSEN KONTAKT als sehr unwahrscheinlich erscheinen." (68)

Dem entspricht auch die Tatsache, daß das Viroid bisher nur sehr unregelmäßig außerhalb des Nervensystems in menschlichem Gewebe der Peripherie entdeckt werden konnte. (20)

Die entscheidenden Arbeiten zu diesem Thema "have shown that none of the people in closest contact with patients with CJK ... members of the medical or nursing professions, or paramedical personnel appear to have a higher risk of contracting CJK infection than does the general population. (Vgl. 20, 105) It is also reassuring that not a single case of CJK has yet been reported to occur in workers most exposed to infective tissues from patients with CJK (neuropathologists, research scientists, and laboratory personnel) or in nonhuman primates that for periods of up to 10 years have been continuously exposed to experimentally infected animals in our primate colonies. (Vgl. 10) Thus, despite proved person-to-person transmissibility of the disease by invasive procedures (vgl. 15, 43), the risk of acquiring CJK by another means than TISSUE PENETRATION BY CONTAMINATED MATERIAL (der Verf.) must be very small indeed." (25)

"Although non-nervous tissues are probably less often infectious than brain, all tissues of patients with Creutzfeldt-Jakob disease must be considered potential-

ly hazardous. Instruments, gloves, drapes, sponges and other absorbent and disposable materials should be autoclaved for one hour at 121 °C and 20 psi. Instruments may be placed in water or disinfectant before autoclaving, but should not be washed until after autoclaving. Surfaces should be cleaned with an appropriate disinfectant, followed by scrubbing with strong detergent in hot water and possibly by a second application of the original or another disinfectant.

Appropriate disinfectants for immersion of contaminated instruments and other nondisposable materials, and for cleaning surfaces, are 5 per cent sodium hypochlorite, iodophores or alcoholic iodine solutions and phenolic disinfectants. The brain microscope should receive special attention. Chemical decontamination of exposed parts is essential. Post-surgical wounds and drains must be considered potentially dangerous until drainage ceases. Dressings, contaminated clothing and bedding should be autoclaved for an hour. Care should be taken that maintenance and cleaning personnel do not touch contaminated materials." (63)

Besondere Aufmerksamkeit ist der Geschichte der IATROGENEN TRANSMISSION der CJK gemäß bei HIRNBIOPSIEN angebracht. GALVEZ et al. gemäß, ist "die größte Gefahr einer eventuellen Disseminierung der Infektion ... zweifelsohne die DIAGNOSTISCHE HIRNBIOPSIE." (68)

8.5 BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER CHIRURGISCHEN INTERVENTION

Obwohl - wie schon ausgeführt - alles Gewebe, das nicht dem Nervensystem entstammt, kaum als potentiell infektiös anzusehen ist, muß doch auch mit diesen Gewebeteilen besonders aufmerksam umgegangen werden.

GAJDUSEK et al. führen dazu aus: "Instruments, gloves, drapes, sponges and other absorbent and disposable materials should be autoclaved for one hour at 121 °C and 15 psi." (63)

Instrumente sollten in Wasser or Desinfektionslösung plziert werden, bevor sie autoklaviert werden. Oberflächen sollten mit entsprechenden Desinfektionsmitteln behandelt werden, "followed by scrubbing with strong detergent in hot water and possibly by a second application of the original or another disinfectant." (63)

8.6 BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER ANÄSTHESIE

Anhalte für die Infektiosität von Sekret aus dem Respirationstrakt gibt es in der Literatur bisher nicht. Um aber Eventualfällen vorzubeugen, ist dennoch die oben angeführte Sterilisationsmethode von Laryngoskopen, endotrachealen Tuben und ähnlichem Gerät vorzuschlagen.

Darüber hinaus gibtes keine Kontraindikation dafür, solches Gerät, wenn es bei Eingriffen an DEMENTEN Patienten Verwendung fand, bei entsprechender Sterilisation nicht wiederzuverwenden. (63)

8.7 BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER NEUROLOGISCHEN UNTERSUCHUNG

Folgende Vorsichtsmaßnahmen sollten GAJDUSEK et al. zufolge bei neurologischen Untersuchungen berücksichtigt werden, um eine mögliche - wenn auch unwahrscheinliche IATROGENE TRANSMISSION - zu vermeiden.

1. Der Autor empfiehlt beim neurologischen Test des Sensoriums eine Sterilisation gebräuchlicher Nadeln nach jeder Untersuchung eines Patienten. Insbesondere gilt dies für jeden dementen Patienten. (63; vgl. dazu auch 55) ¹⁾
2. Bezüglich EEG-Untersuchungen und solche des EMG gilt: Clips für EEG und Nadel-Elektroden für EMG-Untersuchungen sollten in jedem Falle in der vorgeschriebenen Weise autoklaviert und nur ausnahmsweise mit "5 per cent sodium chlorite solution" desinfiziert werden. (63)
3. GAJDUSEK empfiehlt hinsichtlich von LUMBAL-PUNKTIONEN besondere Aufmerksamkeit beim Versuch, das CJK-Agens im Liquor nachzuweisen. (74) Dafür gebräuchliche Nadeln - wenn nicht Einweg-Material, sollten sterilisiert werden. "Catheters, manometers and other instruments, vials, clothing and lines contaminated with cerebrospinal fluid from demented patients should also be appropriately decontaminated. SPINALFLUID COUNTING CHAMBERS should be decontaminated by washing after immersion in an iodophore (Wescodyne) or phenolic (Lysol) disinfectant or 5 per cent sodium hypochlorite bleach." (63)

¹⁾ Dazu auch FRIEDLAND et al.:

"Pins are widely used by neurologists and others doing sensory examinations, and the same pin is often used on more than one patient. The passage of the disease via inoculation of blood elements in laboratory animals suggests that pin re-use is unwise. However, many examiners use pins which are not disposable. Reflex hammers with built-in pins are still being distributed by drug companies, and Wartenberg wheels (with multiple pinpoints) are still being used on demented patients. This risk was highlighted many years ago with the discovery of the infectious nature of hepatitis. Although the practice of pin re-use has been criticised the message has not yet been generally heeded."

8.8 BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER OPHTHALMOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG ¹⁾

Eingedenk der Tatsache der Infektiosität der Cornea, und zwar bei SCRAPIE als auch CJK, beim Menschen (43) und auch beim Guineaschwein (117), sollten alle Instrumente, die bei Augenoperationen Verwendung finden, in der vorgeschlagenen Form sterilisiert werden.

Dasselbe gilt für Geräte zur Messung des Augendruckes.

Ebensowenig sollten ältere Menschen und solche, die DEMENT sind, als Spender für Hornhautorgane in Erwägung gezogen werden.

8.9 ZAHNBEHANDLUNG

Zahnärzte sollten dieselbe Vorsicht walten lassen, die sie bei der Behandlung von Patienten mit CHRONISCHER HEPATITIS üben müssen. Das gleiche gilt für DEMENTE oder ÄLTERE Patienten.

Weiter gilt, daß "there is no evidence that saliva is infectious, but blood and nerve endings may be, and thus, dental instruments should be adequately sterilized, preferably by autoclaving." (3; vgl. auch 63)

8.10 INTENSIVSTATION

Auf solchen Stationen sollte hinsichtlich CJK genauso verfahren werden wie hinsichtlich der Prophylaxe bezüglich IATROGENER TRANSMISSION der SERUMHEPATITIS.

Der Gebrauch von Zangen im Zusammenhang mit Alkohol oder Formaldehyd sollte unterbleiben, da diese Lösungen mit dem CJK-Virus infiziert werden könnten. (63)

¹⁾ Vgl. vor allem (63)

8.11 BESONDERER UMGANG MIT BLUT, LIQUOR UND GEWEBE VON CJK-PATIENTEN

1. Blut und Liquor von Patienten mit CJK muß als eine mögliche Infektionsquelle angesehen werden. Aber eine einfache Kontamination der Haut mit Blut ist nicht als besonders risikoreich anzusehen: gründliches Waschen der exponierten Partien genügt in solchen Fällen. (63)

Anders verhält es sich mit einer PERKUTANEN EXPOSITION mit Blut, Liquor oder Gewebe von CJK-Patienten; die Wunde "should be cleaned with an iodine (Betadine) or phenolic (hexachlorophene or 5 per cent Lysol) antiseptic or 0.5 per cent sodiumhypochlorite, ... or swabbed with a 1 : 3000 solution of potassium permanganate ..." (63) Andere Körperflüssigkeiten oder gar inhalede Atemluft sind absolut ungefährlich.

2. Untersuchtes GEWEBE von CJK-Patienten sollte unbedingt vernichtet werden. Dasselbe sollte sicherheitshalber mit allen entbehrlichen Gegenständen passieren, die in Kontakt mit Hirngewebe, Liquor oder Blut von Patienten mit einer vermuteten oder gesicherten CJK waren. (68)

Der Umgang mit CJK-infiziertem Gewebe selbst stellt - wenn entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden, kein besonderes Infektionsrisiko dar; im besonderen hat sich in den zwei Generationen, in welchen medizinisches Personal, Pathologen, Histopathologen, Neurologen usw. keine Zunahme der Frequenz der CJK in diesem Bereich gezeigt. (12)

8.12 BESONDERHEITEN HINSICHTLICH BLUTTRANSFUSION UND BLUTSPENDEN

Es scheint von besonderer Bedeutung zu sein, daß bisher kein Fall von durch Bluttransfusion übertragener CJK in der Literatur vermerkt ist! Darüber hinaus konnte auch experimentell durch Transfusion auf Labortiere eine CJK noch niemals zum Ausbruch gebracht werden. (61)

Allerdings ist in diesem Zusammenhang anzumerken, daß "patients suffering from diseases requiring multiple transfusions are less likely than others to live long enough to manifest the signs of a "slow virus" disease that has a long incubation period." (39)

Deshalb sollte - obgleich wie beschrieben - eindeutige Hinweise bislang fehlen, aus Sicherheitsgründen zweierlei berücksichtigt werden:

- Patienten mit CJK sollten unter keinen Umständen als Blutspender herangezogen werden.
- Ebenso wenig sollten solche Patienten als Organspender in Betracht gezogen werden! (63)

Darüber hinaus sollten engste Verwandte von CJK-Patienten ebenso wenig zu Blut- oder Organ-Spenden herangezogen werden.

Allerdings sind eine besondere Warnung und weiterreichende Vorsichtsmaßnahmen für Familienmitglieder von CJK-Patienten nicht indiziert. (39)

8.13 VORSICHTSMASSNAHMEN BEIM UMGANG MIT CJK-PATIENTEN

Von den besonderen Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit CJK-Patienten war oben die Rede; es ist hinsichtlich des Umgangs mit solchen Patienten in Kliniken eine besondere ISOLIERUNG nicht gerechtfertigt: "Die auffallend niedrige Inzidenz der Erkrankung unter Ärzten und Pflegepersonal sowie die ausgesprochene Seltenheit der konjugalen Form (97) lassen eine Übertragung durch bloßen Kontakt als sehr unwahrscheinlich erscheinen." (68)

Ebenso wie GALVEZ et al. schlagen auch GAJDUSEK et al. keine besonderen Isolierungsmaßnahmen vor. (63, 154)

8.14 VORSICHTSMASSNAHMEN BEI PATHOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN UND AUTOPSIE

Pathologen müssen mit einer CJK-Erkrankung in allen solchen Fällen rechnen, bei welchen intellektuelle Verwirrung bestand, insbesondere, wenn sie assoziiert war mit einem MYOKLONUS, wobei kein raumfordernder Prozeß nachweisbar gewesen war. (63) In diesem Zusammenhang muß in jedem Falle von der potentiellen Infektiosität von Gewebe solcher Patienten ausgegangen werden.

An besonderen Verfahrensweisen in diesem Zusammenhang schlägt TRAUB für AUTOPSIEN folgendes vor: "All persons in the autopsy room wear surgical gown, gloves and mask. The skull is open with a Stryker saw, taking care not to cut the brain with the saw. The Stryker saw is also used for removal of the spinal cord. ... After the procedure, instruments, gowns, masks, gloves and other objects potentially in contact with the patient's tissues are autoclaved for at least 45 minutes, at temperatures of at least 121 °C and pressures of at least 20 pound per square inch. ... Surgical instruments should be immersed in distilled water prior to and dur-

ing autoclaving, in order to protect them from corrosion. ... Contaminated surfaces and other objects not suitable for autoclaving or incineration (such as Stryker saw) are sponged down with 5 % sodium hypochlorite and subsequently further flushed with 0.5 % sodium hypochlorite solution." (165)

Sollten diese Maßnahmen befolgt werden, gibt es - auch dem HOWIE-REPORT zufolge - keinerlei Gefahr hinsichtlich einer Infektion im Rahmen einer Autopsie.

8.15 ZUSAMMENFASSUNG

Alle VORSICHTSMASSNAHMEN bezüglich des Umgangs mit CJK-Patienten können GAJDUSEK et al. zufolge (63) wie folgt zusammengefaßt werden, die freilich nur speziell eingerichteten Kliniken und Pathologie-Instituten vorbehalten sind:

1. Isolierung des Patienten ist nicht notwendig, aber wünschenswert, nicht zuletzt, weil seine Betreuung und Pflege dadurch wesentlich erleichtert werden.
2. Für jeden - blutigen oder unblutigen - Eingriff dürfen nur autoklavierte Instrumente verwendet werden.
3. Wegwerfbares Material wird zuerst mit 5-%-Natriumhypochlorit während 60 Minuten desinfiziert und danach verbrannt.
4. Ärzte, Pflege- und Laborpersonal sollten Handschuhe und besondere Schürzen tragen. Die Hände sind gründlich aber ohne Bürste zu waschen, ... Stich- oder Schnittverletzungen mit Natriumhypochlorit zu reinigen. Besondere Vorsicht ist für Pathologen geboten. ¹⁾

¹⁾ Im Züricher Institut für Pathologie ist ein besonderer Autopsierraum erstellt worden, der diesen Bestimmungen vollauf genügt. (63)

5. Zahnärzte müssen über die Krankheit des zu behandelnden Patienten aufgeklärt werden. Bei der Analyse der Berufe von 308 CJK-Patienten wurden vier Zahnärzte gefunden. (63)

Hinzu kommt, daß die experimentelle Übertragbarkeit von SCRAPIE durch Gingivalgewebe feststeht. (3) Demgemäß gelten für Zahnärzte alle genannten Vorsichtsregeln gleichfalls.

6. Eine besondere Bedeutung von Sekreten und Exkreten drängt sich solange nicht auf, wie der Virusgehalt von Speichel, Urin, Stuhl usw. nicht gesichert ist. Hinsichtlich Virämie beim Menschen sind Untersuchungen im Gange. (116) Liquor ist in jedem Falle als infektiös anzusehen.
7. CJK-Patienten kommen als Blut-, Gewebe- oder Organspender selbstverständlich nicht in Frage. (14, 87)

Darüber hinaus ergeben sich in diesem Zusammenhang nach TOSI (163) zusammengefaßt noch folgende Punkte, wie sie in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind.

TABELLE 46

Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit verdächtigen Patienten (163)

-
- Isolierung der Kranken unnötig.
 - Nach der Pflege Hände mit Seife waschen, bei Handwunden unbedingt Handschuhe tragen
 - Instrumente bei invasivem Eingreifen, Spritzen, LP: wenn möglich, wegwerfbares Material gebrauchen, sonst bei 121 °C für eine Stunde autoklavieren. Ausnahmsweise nur mit 5%-Na-hypochlorit desinfizieren.
 - Potentiell kontaminierte Flächen (Boden usw.) z. B. mit 5%-NA-hypochlorit desinfizieren.
 - Große Vorsicht beim Spritzen und, insbesondere für Neurochirurgen, Pathologen und Zahnärzte: Selbststiche unbedingt vermeiden.
 - Indikation für Eingriffe bei verdächtigen Patienten sehr vorsichtig stellen.
-

Die vorliegende Arbeit sichtet kritisch die Literatur zur CREUTZFELDT-JAKOB-ERKRANKUNG bis einschließlich 1968 anhand der Arbeiten von MAY und KIRSCHBAUM, von 1968 bis 1982 anhand der wesentlichen Publikationen zu diesem Thema.

Der Darstellung des KLINISCHEN Bildes der CJK, die die entscheidenden Parameter systematisiert, folgt die Beschreibung UNTYPISCHER klinischer Verlaufsformen der Krankheit.

Hierbei verfolgt die Untersuchung das Ziel, die klinischen Besonderheiten exakt im Zusammenhang mit den Schwierigkeiten einer klaren, rechtzeitigen Diagnose zu problematisieren.

Der Darstellung der bisherigen Erkenntnisse zur EPIDEMIOLOGIE der CJK schließt sich die Beschreibung der Erkenntnisse über den Infektionsmechanismus der CJK an.

Hierbei legt die Arbeit besonderes Gewicht auf die Trennung der Ergebnisse der TIEREXPERIMENTELLEN Versuche im Rahmen der Suche nach dem Erreger der CJK von den Hypothesen, zum NATÜRLICHEN Infektionsmechanismus, die im Zusammenhang mit den wenigen Fakten hierzu systematisch dargestellt werden.

Schließlich bietet die Untersuchung eine beschreibende Auflistung aller zum Thema VORSICHTSMASSNAHMEN IM UMGANG MIT DER CJK gesicherten Erkenntnisse. Dabei werden die gerechtfertigten Maßnahmen exakt von den ungerechtfertigten und übertriebenen Sicherheitsmaßnahmen unterschieden.

Mit diesen Darlegungen erweitert die Arbeit die Kenntnisse zur Nosologie der CJK, indem sie vor allem die ABWEICHUNGEN im klinischen Erscheinungsbild betont und hiermit die Möglichkeit an die Hand gibt, auch in Fällen, in welchen die Erkrankung sich UNTY-

PISCH äußert, eine MÖGLICHST FRÜHE Diagnosestellung zu erreichen.

Mit der systematischen Diskussion der Erkenntnisse zum INFEKTIONSMODUS gibt die Arbeit Einblick in Besonderheiten der SLOW-VIRUS-ERKRANKUNGEN, zu welchen die CJK zählt.

In diesem Zusammenhang wird nachgewiesen, daß bislang der IATROGENE TRANSMISSIONSMECHANISMUS der einzig gesicherte Übertragungsweg der CJK beim Menschen ist.

- 1 Adams, D.H., Field, E.J., Joyce, G.: Periodate - an inhibitor of the scrapie agent? *Res. Vet. Sci.* 13: 195, 1972
- 2 Adams, D.H., Beck, E., Shenkin, E.: Creutzfeldt-Jakob disease: further similarities with kuru. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 37: 195, 1974
- 3 Adams, D.H., Edgar, W.M.: Transmission of agent of Creutzfeldt-Jakob disease. *Br. Med. J.*, 987, 1978
- 4 Alema, G.: Aspectors epidemiologicos des la enfermedad de Jakob Creutzfeldt (considerationen sobre los casos italianos). In: de la Fuente, R., und Weisman, M.N. (Hrsg.): *Proceeding V World Congress of Psychiatry*, Mexico D.F. 1971, 1221, Excerpta Medica, Amsterdam 1973
- 5 Alter, M.: Creutzfeldt-Jakob disease: hypothesis for high incidence in Libyan Jews in Israel. *Science* 186: 848, 1974
- 6 Alter, M., Frank, Y., Doyne, H., Webster, D.: Creutzfeldt-Jakob disease after eating ovine brains? *N. Engl. J. Med.* 292: 927, 1975
- 7 Alter, M., Hoenig, E., Pratzon, G.: Creutzfeldt-Jakob disease: possible association with eating brains. *N. Engl. J. Med.* 296: 820, 1977
- 8 Alter, M.: More on Creutzfeldt-Jakob disease and sheep brain. *N. Engl. J. Med.* 297: 453, 1977
- 9 Alter, M., Neugut, R., Kahana, E.: Familial aggregates of Creutzfeldt-Jakob disease (abstract). *Neurology* 28: 353, 1978
- 10 Amyx, H.L.: Absence of vertical transmission of subacute sponiform viral encephalopathies in experimental primates. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 166: 469, 1981
- 11 Asher, D.M., Gibbs Jr., C.J., Gajdusek, D.C.: Pathogenesis of subacute sponiform encephalopathies. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 6: 84, 1976

- 12 Baringer, J.R., Gajdusek, D.C., Gibbs jr., C.J., Masters, C.L., Stern, W.E., Terry, R.D.: Transmissible dementias: current problems in tissue handling. *Neurology* 30: 302, 1980
- 13 Bell, J.F.: Creutzfeldt-Jakob disease and sheep brain. *N. Engl. J. Med.* 296: 1415, 1977
- 14 Bernoulli, C.: Die Creutzfeldt-Jakobsche Krankheit. *Schweiz. med. Wschr.* 110: 750, 1980
- 15 Bernoulli, C., Siegfried, J., Baumgartner, G., Regli, F., Rabinowicz, T., Gajdusek, D.C., Gibbs jr., C.J.: Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* i., 478, 1977
- 16 Bernoulli, C.C., Masters, C.L., Gajdusek, D.C., Gibbs, C. J., Harris, J.O.: Early clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease (Subacute spongiform encephalopathy). In: Prusiner, S.B., Hadlow, W.S. (Hrsg.): *Slow transmissible diseases of the nervous system*. Academic Press, New York, 229, 1979
- 17 Bignami, A., Forno, L.S.: Status spongiosus in Creutzfeldt-Jakob disease. Electron microscopic study of the cortical biopsy. *Brain* 93: 89, 1970
- 18 Bobowick, A.R., Brody, J.A., Matthews, M.R., Roos, R., Gajdusek, E.C.: Creutzfeldt-Jakob disease: a case control study. *Amer. J. Epidemiol.* 98: 381, 1973
- 19 Braham, J.: Jakob-Creutzfeldt disease treated with amantadine. *Br. Med. J.* 4: 212, 1971
- 20 Brown, P.: An epidemiologic critique of Creutzfeldt-Jakob disease. *Epidemiol. Rev.* 2: 113, 1980
- 21 Brown, P., Cathala, F.: Creutzfeldt-Jakob disease in France: I. Retrospective study of the Paris area during ten-year period. *Ann. Neurol.* 5: 189, 1969
- 22 Brown, P., Cathala, F., Sadowsky, D., Gajdusek, D.C.: Creutzfeldt-Jakob disease in France: II. Clinical characteristics of 124 consecutive verified cases during the decade 1968 - 1977. *Ann. Neurol.* 6: 430, 1979

- 23 Brown, P., Cathala, F., Gajdusek, D.C.: Creutzfeldt-Jakob disease in France: III. Epidemiological study of 170 patients dying during the decade 1968 - 1977. *Ann. Neurol.* 6: 438, 1979
- 24 Brown, P., Cathala, F., Gajdusek, D.C.: La maladie de Creutzfeldt et Jakob. Precautions pour les gestes diagnostiques, thérapeutiques, les necropsies. *Rev. Neurol. (Paris)* 134: 277, 1978
- 25 Brown, P., Gibbs, C.J., Amyx, H.L.: Chemical disinfection of Creutzfeldt-Jakob disease virus. *N. Engl. J. Med.* 306: 1279, 1982
- 26 Brown, P., Hooks, J., Roos, R., Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J.: Attempt to identify the agent for Creutzfeldt-Jakob disease by CF Antibody relationship to known viruses. *Nature New Biology* 235: 149, 1972
- 27 Brownell, B., Campbell, M.J., Greenham, L.W., Peacock, D. B.: Experimental transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* II., 186, 1975
- 28 Bücking, P.H., Regli, F.: Die kurze Periodik paroxysmaler Wellenkomplexe im hirnelektrischen und klinischen Verlauf der Creutzfeldt-Jakobschen Krankheit. *Z. EEG-EMG* 10: 80, 1979
- 29 Buge, A., Escourolle, R., Brion, S., Rancurel, G., Hauw, J.J., Mehaut, M., Gray, F., Gajdusek, D.C.: Maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale. Etude clinique et anatomique de trois cas sur huit repartis sur trois generations. Transmission au singe ecreuil. *Rev. Neurol. (Paris)* 134: 165, 1978
- 30 Buge, A.: Familial Creutzfeldt-Jakob disease. A clinical and pathological study of three cases in a family with eight affected members in three generations (author's translation). *Rev. Neurol. (Paris)* 134: 165, 1978
- 31 Burger, J., Rowan, A.J., Goldensohn, E.S.: Creutzfeldt-Jakob disease: an electroencephalographic study. *Arch. Neurol.* 26: 428, 1972
- 32 Cartier, L., Gálvez, S.: Intranuclear corpuscles in the neurons of the substantia nigra. Anatomoclinical report of 11 cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurocirugía* 35: 5, 1977

- 33 Cathala, F.: Familial Creutzfeldt-Jakob disease. Autosomal dominance in 14 members over 3 generations. *J. Neurol. Sci.* 47: 343, 1980
- 34 Cathala, F.: Creutzfeldt-Jakob disease: recent advances; biology of unconventional viruses (author's translation). *Pathol. Biol. (Paris)* 28: 545, 1980
- 35 Cathala, F., Brown, P., Raharison, S.: Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France: Contribution à une recherche épidémiologique. *Rev. Neurol. (Paris)* 138: 39, 1982
- 36 Chiofalo, N.: Serial EEG findings in 27 cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 37: 143, 1980
- 37 Chou, S.M., Payne, W.N., Gibbs, C.J., Gajdusek, D.C.: Transmission and scanning electron microscopy of spongiform change in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 103: 885, 1980
- 38 Chou, S.M.: Kuru-plaques in a case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol. (Berlin)* 17: 150, 1971
- 39 Cook, R.H.: Precautions in familial transmissible dementia: including familial Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 35: 697, 1978
- 40 Creutzfeldt, H.G.: Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 57: 1, 1920
- 41 Dickinson, A.G., Fraser, H.: Scrapie: pathogenesis in inbred mice: an assessment of host control and response involving many strains of agent. In: ter Meulen, V., Katz, M. (Hrsg.): Slow virus infections of the central nervous system. pp. 3, Springer, New York/Heidelberg/Berlin 1977
- 42 Dubois-Dalcq, M., Rodriguez, M., Reese, T.S., Gibbs jr., C.J., Gajdusek, D.C.: Search for a specific marker in the neural membranes of scrapie mice. *Lab. Invest.* 36, 547, 1977
- 43 Duffy, P., Wolf, J.: Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 299: 692, 1974

- 44 Ehle, A.L., Johnson, P.C.: Rapidly evolving EEG changes in a case of Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 1: 593, 1977
- 45 Eklund, C.M., Kennedy, R.C., Hadlow, W.J.: Pathogenesis of scrapie virus infection in the mouse. *J. Infect. Dis.* 117: 15, 1967
- 46 Faden, A., Townsend, J.: Myoclonus in Alzheimer disease - A confusing sign. *Arch. Neurol.* 33: 278, 1976
- 47 Fallon, R.J.: Inactivation of agent of Creutzfeldt-Jakob disease [letter]. *Br. Med. J.* 1: 1418, 1978
- 48 Farmer, P.M., et al.: Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Brooklyn and Staten Island [letter]. *N. Engl. J. Med.* 298: 283, 1978
- 49 Fattovich, G.: La malattia di Jakob-Creutzfeldt (Osservazione clinica ed anatomica di un caso). *Cervello* 28: 81, 1952
- 50 Ferák, V., Kroupová, Z.: Are population-genetic mechanisms responsible for clustering of cases of Creutzfeldt-Jakob disease? *Br. Med. J. [Clin. Res.]* 282: 521, 1981
- 51 Ferber, R.A., Wiesenfeld, S.L., Roos, R.P., Bobowick, A. R., Gibbs jr., C.J., Gajdusek, D.C.: Familial Creutzfeldt-Jakob disease: transmission of the familial disease to primates. In: *Proceedings of the X. International Congress of Neurology*, Excerpta Medica ICS 319: 358, 1974
- 52 Field, E.J.: Transmission experiments and degenerative conditions of the central nervous system. In: Illis, L.S. (Hrsg.): *Viral diseases of the central nervous system*, pp. 175, Macmillan, New York 1975
- 53 Fisher, C.M.: The clinical picture in Creutzfeldt-Jakob disease. *Tr. Am. Neurol.*: A 85, 147, 1960
- 54 Foley, J.M., Denny-Brown, D.: Subacute progressive encephalopathy with bulbar myoclonus. *Exc. Med.* 8: 782, 1955
- 55 Friedland, R.P.: Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease 2: 1198, 1979

- 56 Gaches, J.: The electroencephalogram in genetic and transmissible dementia. In: Proceedings of the X. International Congress of Neurology. Excerpta Medica, ICS 319: 339, 1974
- 57 Gaches, J., Supino-Viterbo, V., Foncin, J.F.: Association de maladies d'Alzheimer et de Creutzfeldt-Jakob. *Acta Neurol. Belg.* 77: 202, 1977
- 58 Gaches, J., Supino-Viterbo, V., Oughourlian, J.M.: Unusual electroencephalographic and clinical evolution of a case of meningioma of the left temporo-occipital convexity. *Eur. Neurol.* 5: 155, 1971
- 59 Gajdusek, C.D.: Spongiform virus encephalopathies. (Royal College of Pathologist) *J. Clin. Pathol.* 25 Suppl.: 78, 1972
- 60 Gajdusek, D.C.: Kuru and Creutzfeldt-Jakob disease. Experimental models of noninflammatory degenerative slow virus disease of the central nervous system. *Ann. Clin. Res.* 5: 254, 1973
- 61 Gajdusek, D.C.: Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 197: 943, 1977
- 62 Gajdusek, D.C., Gibbs, J., Alpers, M.: Experimental transmission of kuru like syndrom to chimpanzees. *Nature* 209: 794, 1966
- 63 Gajdusek, D.C., Gibbs jr., C.J., Asher, D.M., Brown, P., Diwan, A., Hoffmann, P., Nemo, G., Rohwer, R., White, L.: Precautions in medical care of, and in handling materials from, patients with transmissible virus dementia (Creutzfeldt-Jakob disease). *N. Engl. J. Med.* 297: 1253, 1977
- 64 Gajdusek, D.C., Gibbs jr., C.J., Collins, G., Traub, R.: Survival of Creutzfeldt-Jakob disease virus in formal-fixed brain tissue. *N. Engl. J. Med.* 294: 533, 1976
- 65 Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J., Earle, K., Dammin, C.J., Schoene, W., Tyler, H.R.: Transmission of subacute spongiforme encephalopathy to the chimpanzee and squirrel monkey from a patient with papulosis atrophicans maligna of Köhlmeier-Degos. In: Proceedings of the X. International Congress of Neurology, Excerpta Medica, ICS 319: 390, 1974

- 66 Gajdusek, D.C., Rogers, N.G., Basnight, M., Gibbs jr., C.J., Alpers, M.: Transmission experiments with kuru in chimpanzees and the isolation of latent viruses from the explanted tissues of affected animals. *Ann. NY Acad. Sci.* 162: 529, 1969
- 67 Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J., Rogers, N.G., Basnight, U., Hooks, J.: Persistence of viruses of kuru and Creutzfeldt-Jakob disease in tissue cultures of brain cells. *Nature (London)* 235: 104, 1972
- 68 Gálvez, S., Dörr-Zegers, O., Cartier, L.: Zur Klinik, Neuropathologie und Pathogenese der Creutzfeldt-Jakobschen Krankheit anhand von 40 gesicherten Fällen. *Nervenarzt* 53: 132, 1982
- 69 Gálvez, S., Farchs, A., Monari, M.: Cerebrospinal fluid and serum immunoglobulins and C3 in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 29: 1610, 1979
- 70 Gálvez, S., Ferrer, S., Cartier, L.: Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease) associated with normal pressure hydrocephalus. Anatomoclinical report of one case. *Acta Neurochir.* 51: 227, 1980
- 71 Gálvez, S., Masters, C., Gajdusek, D.C.: Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in Chile. *Arch. Neurol.* 37: 11, 1980
- 72 Garcin, R., Brion, S., Khochnevis, A.: Le syndrome of Creutzfeldt-Jakob et les syndromes cortico-striés du pré-senium (à l'occasion de cinq observations anatomo-cliniques). *Rév. Neurol. (Paris)* 106: 506, 1962
- 73 Garzuly, F., Jellinger, K., Pilz, P.: Subakute spongiöse Encephalopathie (Jakob-Creutzfeldt-Syndrom). Klinisch-morphologische Analyse von 9 Fällen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 214: 207, 1971
- 74 Gibbs jr., C.J., Gajdusek, D.C.: Atypical viruses as the cause of sporadic epidemic and familial chronic diseases in man: slow viruses and human diseases. In: Pollard, M. (Hrsg.): *Perspectives in virology*, Vol. 10, pp. 161, Raven Press, New York 1978

- 75 Gibbs jr., C.J., Gajdusek, D.C.: Infection as the etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Science* 165: 1023, 1969
- 76 Gibbs jr., C.J., Gajdusek, D.C., Asher, D.M., Alpers, M.P., Beck, E., Daniel, P.M., Matthews, W.B.: Creutzfeldt-Jakob disease (subacute spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee. *Science* 161: 388, 1968
- 77 Gloor, P.: EEG characteristics in Creutzfeldt-Jakob disease [letter]. *Ann. Neurol.* 8: 341, 1980
- 78 Goldhammer, Y., et al.: EEG changes in subacute encephalopathy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 27: 217, 1969
- 79 Goldhammer, Y., Bubis, J.J., Sarova-Pizhas, I., Braham, J.: Subacute spongiform encephalopathy and its relation to Jakob-Creutzfeldt disease: report on six cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 35: 1, 1972
- 80 Gomori, A.J., Partnow, M.J., Horoupian, D.S., Hirano, A.: The ataxic form of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 29: 318, 1973
- 81 Gonatas, N.K., Terry, R.D., Weiss, M.: Electronmicroscopic study in two cases of Jakob-Creutzfeldt disease. *J. Neuro-path. Exp. Neurol.* 24: 575, 1965
- 82 Gordon, W.S.: Transmission of scrapie and evidence of spread of infection in sheep on pasture. *Scrapie Seminar, US Department of Agriculture, Agricultural Research Service* 53: 8, 1966
- 83 Goto, K., et al.: Electroencephalographic and clinicopathological studies on Creutzfeldt-Jakob syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 39: 931, 1976
- 84 Hadlow, W.J., Eklund, C.M., Kennedy, R.C., Jackson, T.A., Whitford, H.W., Boyle, C.C.: Course of experimental scrapie virus infection in the goat. *J. Infect. Dis.* 129: 559, 1974
- 85 Hadlow, W.J., Prusiner, St., B., Kennedy, R.C., Race, R. E.: Brain tissue from persons dying of Creutzfeldt-Jakob disease causes scrapie-like encephalopathy in goats. *Ann. Neurol.* 8: 628, 1980

- 86 Herighanu, Y.: Antiviral drugs in Jakob-Creutzfeldt disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 21: 229, 1973
- 87 Herzberg, L.: Creutzfeldt-Jakob disease and corneal grafts. *Med. J. Aust.* 1: 248, 1979
- 88 Herzberg, L., Herzberg, B.N., Gibbs jr., C.J., Sullivan, W., Amyx, H., Gajdusek, D.C.: Creutzfeldt-Jakob disease: Hypotheses for high incidence in Libyan Jews in Israel. *Science* 186: 848, 1974
- 89 Hirano, A., Ghatak, N., Johnson, A., Partnow, M.J., Gomori, A.J.: Argentophilic plaques in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 26: 530, 1972
- 90 Jacob, H.: Muscular twitchings in Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's disease*, Ciba Found, 75, 1970
- 91 Jakob, A.: Über eine der multiplen Sklerose klinisch nahe-stehende Erkrankung des Zentralnervensystems (spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischem Befunde. *Mitteilungen eines vierten Falles. Med. Klin.* 17: 372, 1921
- 92 Jakob, A.: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (spastische Pseudosklerose. - Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 64: 147, 1921
- 93 Jakob, A.: Die extrapyramidalen Erkrankungen, mit besonderer Berücksichtigung der pathologischen Anatomie und Histologie und der Pathophysiologie der Bewegungsstörungen. *Monogr. Psychiat. (Berlin)* 37: 215, 1923
- 94 Jansen, J., Monrad-Krohn, G.H.: Über die Creutzfeldt-Jakobsche Krankheit. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 163: 670, 1938
- 95 Jansen, J., Monrad-Krohn, G.H.: On the Creutzfeldt-Jakob disease ("spastic pseudosclerosis"). *Acta Psychiat. Scand.* 14: 179, 1939
- 96 Jellinger, K., Heiss, W.D., Deisenhammer, E.: The ataxic (cerebellar) form of Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol.* 207: 289, 1974

- 97 Jellinger, K., Seitelberger, F., Heiss, W., Holczabek, W.: Konjugale Form der subakuten spongiösen Enzephalopathie (Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung). *Wien Klin. Wochenschr.* 84: 245, 1972

- 98 Jervis, G.A., Hurdum, H.M., O'Neill, J.O.: Presenile psychosis of the Jakob type. Clinico-pathologic study of one case with a review of the literature. *Am. J. Psychiat.* 99: 101, 1942

- 99 Kahana, E., Alter, M., Braham, J., Sofer, D.: Creutzfeldt-Jakob disease: focus among Libyan Jews in Israel. *Science* 183: 90, 1974

- 100 Kidson, C., Moreau, M.-C., Asher, D.M., Brown, P.W., Coon, H., Gajdusek, D.C., Gibbs jr., C.J.: Cell fusion induced by scrapie and Creutzfeldt-Jakob virus-infected brain preparations. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 75: 2969, 1978

- 101 Kirschbaum, W.: Zwei eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems nach Art der spastischen Pseudosklerose (Jakob). *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 92: 175, 1924

- 102 Kirschbaum, W.R.: Jakob-Creutzfeldt disease. American Elsevier Publishing Company, 1968

- 103 Klatzo, I., Gajdusek, D.C., Zigas, V.: Pathology of kuru. *Lab. Invest.* 8: 799, 1959

- 104 Knox, G.: Detection of low intensity epidemicity: application of cleft lip palater. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 17: 121, 1963

- 105 Kondo, K., Kuroiwa, Y.: A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease: association with physical injuries. *Ann. Neurol.* 11: 377, 1982

- 106 Lampert, P.W., Gajdusek, D.C.: Subacute spongiform virus encephalopathy. Scrapie, kuru and Creutzfeldt-Jakob disease. *Am. J. Pathol.* 68: 626, 1972

- 107 Lee, R.G., Blair, R.D.G.: Evolution of EEG and visual evoked response changes in Jakob-Creutzfeldt disease. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 35: 133, 1973

- 108 Liss, L.: Safety precautions with spongiform encephalopathy. *Arch. Neurol.* 36: 451, 1979
- 109 Majtényi, C.: Creutzfeldt-Jakob's disease in Hungary (Abstract No 217 in Abstracts of the Eighth International Congress of Neuropathology, Washington, DC, September 24 - 29, 1978). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 37: 653, 1978
- 110 Manuelidis, E.E.: Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from man to Guinea pig. *Science* 190: 571, 1975
- 111 Manuelidis, E.E.: Serial propagation of Creutzfeldt-Jakob disease in Guinea pigs. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 73: 223, 1976
- 112 Manuelidis, E.E.; Angelo, J.N., Gorgacz, E.J., Manuelidis, L.: Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to Syrian hamster. *Lancet* 1: 479, 1977
- 113 Manuelidis, E.E., Manuelidis, L.: Experiments on maternal transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in Guinea pigs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 160: 233, 1979
- 114 Manuelidis, E., Gorgacz, E.J., Manuelidis, L.: Interspecies transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to Syrian hamsters with reference to clinical syndromes and strains of agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 75: 3432, 1978
- 115 Manuelidis, E.E., Gorgacz, E.J., Manuelidis, L.: Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease with scrapie-like syndromes to mice. *Nature* 271: 778, 1978
- 116 Manuelidis, E.E., Gorgacz, E.J., Manuelidis, L.: Viremia in experimental Creutzfeldt-Jakob disease. *Science* 200: 1069, 1978
- 117 Manuelidis, E.E., Angelo, J.N., Gorgacz, E.J., Kim, J.H., Manuelidis, L.: Experimental Creutzfeldt-Jakob disease transmitted via the eye with infected cornea. *N. Engl. J. Med.* 296: 1334, 1977
- 118 Marsh, R.F., Burger, D., Eckroade, R.J., Zu Rhein, G.M., Hanson, R.P.: A preliminary report on the experimental host range of the transmissible mink encephalopathy agent. *J. Inf. Dis.* 120: 713, 1969

- 119 Marsh, R.F., Hanson, R.P.: Transmissible mink encephalopathy: Infectivity of corneal epithelium. *Science* 187: 656, 1975
- 120 Masters, C.L., Richardson jr., E.P.: Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). The nature and progression of spongiform change. *Brain* 101: 333, 1978
- 121 Masters, C.L., Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J.: Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome with an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain* 104: 559, 1981
- 122 Masters, C.L., Gajdusek, D.C., Gibbs jr., C.J.: The familial occurrence of Creutzfeldt-Jakob disease and Alzheimer's disease. *Brain* 104: 535, 1981
- 123 Masters, C.L., Gajdusek, D.C., Gibbs jr., C.J., Bernoulli, C., Asher, D.: Familial Creutzfeldt-Jakob disease and other familial dementias: An inquiry into possible modes of transmission of virus-induced familial diseases.
- 124 Masters, C.L., Harris, J.O., Gajdusek, D.C., Gibbs jr., C. J., Bernoulli, C., Asher, D.M.: Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence, and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann. Neurol.* 5: 177, 1979
- 125 Masters, C.L., Richardson, J.R.: Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). The nature and progression of spongiform change. *Brain* 101: 333, 1978
- 126 Matthews, W.B.: The clinical aspects of the slow virus infections of the human brain. In: Illis, L.S. (Hrsg.): *Virus diseases of the nervous system*, pp. 145, Bailliere, Tyndall: Bristol 1975
- 127 Matthews, W.B.: Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 38: 210, 1975
- 128 Matthews, W.B., Will, R.G.: Creutzfeldt-Jakob disease in a lifelong vegetarian. *Lancet* 24: 937, 1981

- 129 May, W.W.: Creutzfeldt-Jakob disease. I. Survey of the literature and clinical diagnosis. *Acta Neurol. Scand.* 44: 1, 1968
- 130 May, W.W., Itabashi, H.H., De Jong, R.: Creutzfeldt-Jakob disease. II. Clinical pathological and genetic study of a family. *Arch. Neurol.* 19: 137, 1968
- 131 Mayer, V.: Creutzfeldt-Jakob disease and hospital care. *Br. Med. J.* 1: 1350, 1979
- 132 Mayer, V., Orolin, D., Mitrová, E.: Cluster of Creutzfeldt-Jakob disease and presenile dementia [letter]. *Lancet* 2: 256, 1977
- 133 McMenemey, W.H.: A critical review: Dementia in middle age. *J. Neurol. Psychiat.* 4: 48, 1941
- 134 McMenemey, W.H., Nevin, S.: Subacute cerebral degeneration in myoclonic epilepsy. *Exc. Med.* 8: 780, 1955
- 135 McMenemey, W.H., Grant, H.C., Smith, B.: On the character of lesions in subacute spongiform encephalopathy. In: IVth Int. Congr. Neuropath. Proc., Vol. 3, pp. 346, G. Thieme, Stuttgart, 1962
- 136 Meyendorf, R., Förster, C.: Das klinische Bild idiopathischer psychoorganischer Hirnsyndrome in Presenium (Jakob-Creutzfeldt Syndrom - "spongiöse Enzephalopathie"). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 218: 1, 1973
- 137 Neugut, R.H., Kahana, E., Alter, M.: Creutzfeldt-Jakob disease: familial clustering among Libyan-born Israelis. *Neurology (Minneapolis)* 29: 225, 1979
- 138 Nevin, S.: On some aspects of cerebral degeneration in later life. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 60: 517, 1967
- 139 Nevin, S., McMenemey, W.H., Behrman, S., Jones, D.P.: Subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain* 83: 519, 1960
- 140 Norris jr., F.H.: Amantadine in Jakob-Creutzfeldt disease. *Br. Med. J.* 2: 349, 1972

- 141 Olson, W., Engel, K.W., Walsh, G.O., et al: Oculocraniosomatic neuromuscular disease with "ragged-red" fibers: Histochemical and ultrastructural changes in limb muscles of a group of patients with idiopathic progressive external ophthalmoplegia. *Arch. Neurol.* 26: 193, 1972
- 142 Palsson, P.A.: Rida (scrapie) in Iceland and its epidemiology. In: Prusiner, S.B., Hadlow, W.J. (Hrsg.): *Slow transmissible diseases of the nervous system*, Vol. 1, pp. 357. Academic Press, New York, 1979
- 143 Prusiner St., B., Hadlow, W.J. (Hrsg.): *Slow transmissible diseases of the nervous system*. Vol. 1: Clinical, epidemiological, genetic and pathological aspects of the spongiform encephalopathies. Vol. 2: Pathogenesis, immunology, virology and molecular biology of the spongiform encephalopathies, 1980
- 144 Rohwer, R.G., Brown, P.W., Gajdusek, D.C.: The use of sedimentation to equilibrium as a step in the purification of the scrapie agent. In: Prusiner, S.B., Hadlow, W.J. (Hrsg.): *Slow transmissible diseases of the nervous system*, Vol. 2, pp. 465, Academic Press, New York 1979
- 145 Roos, R., Gajdusek, D.C., Gibbs jr., C.J.: The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 96: 1, 1973
- 146 Rosenthal, N.P., Keesey, J., Crandall, B., Brown, W.J.: Familial neurological disease associated with spongiform encephalopathy. *Arch. Neurol.* 33: 252, 1976
- 147 Ross, R., Gajdusek, D.C., Gibbs jr., C.J.: Liver disease in Creutzfeldt-Jakob disease (subacute spongiform encephalopathy). *Neurology* 21: 397, 1971
- 148 Sanders, W.L.: Creutzfeldt-Jakob disease treated with amantadine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 42: 960, 1979
- 149 Sanders, W.L., Dunn, T.L.: Creutzfeldt-Jakob disease treated with amantadine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 36: 581, 1973
- 150 Schoene, W.C.: Transmissible spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease) - Atypical clinical and pathological findings. *Arch. Neurol.* 38: 473, 1981

- 151 Schorre, W.: Die Infektionskrankheiten des Nervensystems. München 1979
- 152 Schulman, S., Vick, N.A., Blank, N.K., Fernandez, C.: Transmission of Jakob-Creutzfeldt disease from man to rhesus monkey. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 35: 117, 1976
- 153 Scoppa, A.: Aspetti clinici simili tra la malattia di Pick e quella di Creutzfeldt-Jakob. *Acta Neurol.* 18: 532, 1963
- 154 Scully, R.E., Galdabini, J.I., McNeely, B.U.: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 43 - 1977. *N. Engl. J. Med.* 297: 930, 1977
- 155 Shibasaki, H., Motomura, S., Yamashita, Y., Shii, H., Kuroiwa, Y.: Periodic synchronous discharge and myoclonus in Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic application of jerk-locked averaging method. *Ann. Neurol.* 9: 150, 1981
- 156 Siedler, M., Malamud, H.: Creutzfeldt-Jakob's disease: Clinicopathologic report of 15 cases and review of the literature. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 22: 381, 1963
- 157 Spielmeyer, W.: Die histopathologische Forschung in der Psychiatrie. *Klin. Wschr.* 1: 1817, 1922
- 158 Stadler, H.: Über Beziehungen zwischen Creutzfeldt-Jakob-scher Krankheit (spastische Pseudosklerose) und Pellagra. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* 165: 326, 1939
- 159 Stern, K.: Severe dementia associated with bilateral symmetrical degeneration of the thalamus. *Brain* 62: 157, 1939
- 160 Sunde, M.L., Turk, C.M., De Luca, H.F.: Viremia in experimental Creutzfeldt-Jakob disease. *Science* 100: 1069, 1978
- 161 Tateishi, J., et al.: Experimental transmission of human subacute spongiform encephalopathy to small rodents. I. Clinical and histological observations. *Acta Neuropathol. (Berlin)* 51: 127, 1980

- 162 Tateishi, J., Ohta, M., Koja, M., Sato, Y., Kuroiwa, Y.: Transmission of chronic spongiform encephalopathy with kuru plaques from humans to small rodents. *Ann. Neurol.* 5: 581, 1979
- 163 Tosi, C., Regli, F., Wenk, J.: The Creutzfeldt-Jakob disease. Clinical, epidemiological, pathogenetic and aetiological aspects (author's translation). *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 48: 353, 1980
- 164 Traub, R.D., et al.: Virus-induced electrotonic coupling: hypothesis on the mechanism of periodic EEG discharges in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 10: 405, 1981
- 165 Traub, R.D., Gajdusek, D.C., Gibbs jr., C.J.: Precautions in autopsies on Creutzfeldt-Jakob disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 64: 417, 1975
- 166 Traub, R.D., Gajdusek, D.C., Gibbs jr., C.J.: Transmissible virus dementias: the relation of transmissible spongiform encephalopathy to Creutzfeldt-Jakob disease. In: Kinsbourne, M., Smith, L. (Hrsg.): *Aging, dementia and cerebral function*, pp. 91. Flushing, New York, Spectrum 1977
- 167 Van Rossum, A.: Spastic pseudosclerosis (Creutzfeldt-Jakob disease). In: Vinken, P.J., Bruyn, G.W. (Hrsg.): *Handbook of clinical neurology*. Vol. 6, pp. 726. Amsterdam 1978
- 168 Walter, C.W.: Precautions with Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 298: 975, 1978
- 169 Watson, C.P.: Clinical similarity of Alzheimer and Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 6: 368, 1979
- 170 Wilkins, R.H., Brody, I.A., Durham: Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 25: 572, 1971
- 171 Williamson, P.M., Payne, W.H., Selby, G., Davis, E.: Subacute spongiform encephalopathy - a clinical and pathological study with attention to liver involvement. *Proc. Aust. Assoc. Neurol.* 9: 111, 1973
- 172 Wilson, A.M.M.: Inactivation of agent of Creutzfeldt-Jakob disease. *Br. Med. J.* 1: 789, 1978

- 173 Wisniewski, H.W.: Possible viral etiology of neurofibrillary changes and neuritic plaques: In: Katzman, R., Terry, R.D., Bick, K.L. (Hrsg.): Alzheimer's disease: senile dementia and related disorders. Aging, Vol. 7, pp. 555. Raven Press, New York 1978

- 174 Zlotnik, I., Grant, D.P., Dayan, A.D., Earl, C.J.: Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from man to squirrel monkey. *Lancet* 2: 435, 1974

LEBENS LAUF

Geboren am 3. Juli 1949 in Schwabach bei Nürnberg als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. Heinz Mussbach und seiner Ehefrau Amalie. Dort Besuch der Volksschule und des Deutschen Gymnasiums; Abitur 1968.

Studium der Musik von 1966 bis 1972 an den Hochschulen in Nürnberg und München, seit 1968 auch Studium der Germanistik und Philosophie, zunächst an der Universität in Erlangen, dann in München.

Ab 1970 Studium der Rechtswissenschaften und der Soziologie im Doppelstudium an der Universität München; Beendigung des Studiums 1976 mit dem Diplom in Soziologie.

Von 1971 bis 1973 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle der Universität München im Rahmen des Projektes "Studium im Medienverbund" der bayerischen Universitäten; Fachgebiet "Arbeitsrecht" (Prof. Steindorff).

Von 1976 bis 1982 Studium der Humanmedizin an der Universität München.

Verheiratet seit 1976.

